



Uso de la progesterona durante el embarazo ¿De qué tenemos evidencia?

Hernán Cortés Yépes

Gineco-obstetra Universidad de Antioquia

Sub-especialista en Medicina Materno Fetal Universidad del Rosario

Profesor Universidad de Antioquia

Unidad Materno Fetal Hospital Universitario San Vicente Fundación

La progesterona es producida por los ovarios en la fase folicular temprana, pero una cantidad importante es transformada a estrógenos por las células de la granulosa; luego se presenta un aumento en la producción debido al pico de la LH. La progesterona junto con los estrógenos, estimula la secreción de FSH y sensibiliza los receptores de LH en las células de la granulosa.

Durante el periodo folicular la producción de progesterona es de 2.5 mg/día, mientras que en la fase lútea pasa a 25 mg/día; si no se presenta la fertilización del oocito, el cuerpo lúteo involuciona y declinan rápidamente los niveles de la hormona, pero en caso de embarazo se convierte en la fuente principal de la hormona hasta la semana 10, a partir de la cual prima la producción placentaria.

La progesterona se considera **la hormona del embarazo**, pues entre sus funciones está inducir la fase secretora del endometrio, indispensable para la implantación del embrión,

produce un estado de disminución del peristaltismo de las trompas para permitir la fertilización del óvulo y su transporte al útero, inhibe la contracción del miometrio facilitando la implantación; además, induce un cambio en la respuesta inflamatoria mediada por células T (de T1 proinflamatorio a T2 anti-inflamatorio), inhibiendo el rechazo al tejido fetal, de igual manera que disminuye la actividad de las células NK y altera la producción de anticuerpos (aumenta la producción de anticuerpos asimétricos no citotóxicos) bloqueando los antígenos fetales, sin activar la respuesta humoral. (1-2)

Por estas y otras razones, se ha utilizado la progesterona como tratamiento en distintas condiciones del embarazo, como la prevención del aborto, el sostenimiento de la fase lútea, la prevención y manejo del parto pretérmino, entre otras; en este artículo, se pretende revisar la evidencia que existe en cuanto a su utilidad durante el embarazo.

¿Es útil la progesterona en el manejo de la amenaza de aborto? (NO)

El aborto es una complicación frecuente del embarazo, pues entre el 15 – 20% de los embarazos reconocidos, se perderán durante el primer trimestre.

La principal causa (cerca de un 70% de los casos) es debido a alteraciones cromosómicas en el producto de la concepción; otras causas menos frecuentes son las infecciones, las alteraciones endocrinas en la madre y factores autoinmunes y se cree que un porcentaje muy pequeño pueda tener como causa la insuficiente producción de progesterona por parte del cuerpo lúteo. Sin embargo, este último es un diagnóstico difícil de realizar, pues un bajo nivel de progesterona no es generalmente la causa de la pérdida, sino una **consecuencia** del proceso de aborto.

Es también importante recalcar que aunque el sangrado y el dolor son síntomas muy frecuentes durante la gestación, el hecho de encontrar en la ecografía un embrión vivo mayor de 5 o 10 mm disminuye el riesgo de aborto a 7 y 1% respectivamente, lo que hace muy difícil demostrar la utilidad de cualquier intervención en dicha situación.

Un meta-análisis reciente demostró que **no existe evidencia de la efectividad** del uso vaginal de la progesterona comparado con el placebo para reducir el riesgo de aborto en las pacientes sintomáticas OR 0.47 (0.17-1.3) (3). Tampoco se ha demostrado su utilidad como méto-

do de prevención del aborto OR 0.98, (0.78-1.24) (4); lo cual es de esperar cuando, como ya se mencionó, la principal causa de aborto son las alteraciones cromosómicas del producto, inclusive algunos autores refieren un aumento en la frecuencia de abortos retenidos con el uso del progestágeno. (3,4)

¿En las pacientes con antecedente de aborto recurrente, tiene utilidad el tratamiento con progestágenos? (SI)

El aborto recurrente, se define como la pérdida espontánea de **tres o más** embarazos intrauterinos de manera **consecutiva** y de la misma pareja antes de la semana 20 de la gestación y se presenta en el 0.5 – 2% de las embarazadas.(1)

A diferencia del aborto no recurrente, la principal causa no son las alteraciones cromosómicas del embrión y se describen otras más, como las alteraciones uterinas, trastornos cromosómicos (balanceados) en los padres, alteraciones endocrinas y autoinmunes, entre otras; además en un número importante de parejas no se encuentra una causa específica.

De igual manera la probabilidad de lograr un embarazo exitoso luego de 1, 2 o 3 pérdidas es del 80, 70 y 60% respectivamente, sin ningún tratamiento específico, lo que genera dificultad al establecer el verdadero valor de las terapias.

Sin embargo un meta-análisis realizado por el grupo Cochrane en este tipo de pacientes, demostró que la progesterona disminuyó de manera significativa la tasa de abortos en las mujeres que recibieron progesterona, en comparación con las que recibieron placebo OR 0.38 (0.2 – 0.7) (4), sin diferencias en la ruta de administración (oral, intramuscular o vaginal) y sin aumento en la frecuencia de efectos adversos en la madre o los bebés.

En resumen, hay que ser estricto en la definición de aborto recurrente y antes de iniciar un manejo se debe descartar la causa y ofrecer el manejo específico que puede incluir o no el uso del progestágeno; en las pacientes que no se encuentra una causa específica (>50%), se **considera adecuado dar un suplemento** de la hormona, ya que se ha demostrado que es útil, **no existe un tratamiento mejor y no se asocia con efectos adversos** (1).

¿Es útil la progesterona, para prevenir el riesgo de parto prematuro? (En algunos casos, SI)

La incidencia de parto prematuro oscila entre el 6-13% y es una de las principales causas de morbi-mortalidad perinatal; es el responsable del 75% de las muertes neonatales de los niños sin malformaciones y un alto porcentaje de los sobrevivientes desarrollaran secuelas como la parálisis cerebral, retraso cognitivo, alteraciones visuales y auditivas, entre otras. (5)

A pesar de los progresos en su detección temprana y manejo, la tasa de parto pretérmino ha venido en aumento y actualmente en Estados Unidos su incidencia alcanza entre un 12- 13% de todos los partos (6). El 75% de los casos ocurre entre las semanas 34 y 36 cuando la morbilidad y secuelas son menores, pero el 15% de estos (3.5% de todos los partos), se presenta antes de la semana 32, cuando la mortalidad y morbilidad es mayor, además de los altos costos que representa el manejo de estos infantes.

Las causas del trabajo pretérmino son múltiples y los principales factores de riesgo asociado son el antecedente de parto pretérmino, el embarazo múltiple y la identificación de un cérvix corto en el ultrasonido. Como ya se mencionó, la progesterona juega un papel muy importante durante el embarazo, inhibiendo la contractilidad del miometrio y manteniendo el cérvix cerrado; es por esto que se ha investigado su utilidad para la prevención del parto prematuro en diferentes situaciones.

A pesar de que estudios previos habían demostrado que la progesterona disminuye el riesgo de parto pretérmino, no fue sino hasta el 2003 con la aparición de dos trabajos que demostraron la utilidad de la progesterona en las pacientes con antecedente de parto pretérmino (7, 8), que se renovó el interés por utilizar esta hormona en las pacientes de riesgo y actualmente se pueden sacar las siguientes conclusiones:

1. Paciente con antecedente de parto prematuro:

En las mujeres con antecedente de parto pretérmino el uso de la progesterona (Vaginal o intramuscular), **disminuye** de manera significativa el riesgo de parto pretérmino entre un 38 – 50%; de igual manera disminuye la probabilidad de tener un bebe de bajo peso (<2500 grs) RR 0.64 y el efecto es mayor cuando el embarazo previo terminó antes de la semana 34. (9)

Un meta-análisis de Cochrane concluyó que la progesterona se asocia a una disminución significativa en el riesgo de parto pretérmino antes de la semana 34 RR 0.15 (IC 0.04-0.64) y antes de la semana 37 RR 0.8 (IC 0.7-0.92), con un número necesario a tratar de 7 (IC: 4-17). (10)

El tratamiento se debe Iniciar entre las semanas 16-20 y hasta la 36, con alguno de los siguientes:

- Progesterona vaginal 100 mcg cada noche o
- Caproato de hidroxiprogesterona (Proluton Depot ® en nuestro medio) 250 mg IM semanal.

2. Cérvix corto identificado en ultrasonido

Debido a que solo el 10% de las mujeres que presentan un parto pretérmino tienen historia de un parto prematuro previo, la estrategia de brindar progesterona sólo en las pacientes con el antecedente, tendría un impacto bajo en la tasa general de partos prematuros; es por esto que se han diseñado estudios para detectar las pacientes de riesgo en la población general y evaluar el efecto de la progesterona en dicho grupo.

La identificación de un cervix corto al ultrasonido entre las semanas 20-24, es una de las estrategias que nos permite detectar la población de mayor riesgo.

En las pacientes con cervix corto, la progesterona se asocia a una disminución significativa en el riesgo de parto pretérmino antes de la semana 34 RR 0.5 (IC: 0.38-0.87), con un número necesario a tratar de 7; de igual manera se disminuye el riesgo de sepsis neonatal; en el estudio de De Franco, el uso de la progesterona se asoció también con una disminución en la probabilidad de ingreso y estadía en UCI, pero ningún estudio realizado hasta el momento ha logrado demostrar una disminución en la tasa de mortalidad perinatal, sin embargo no contaban con el poder estadístico suficiente para encontrar una diferencia y en este momento se están realizando otros estudios con este propósito. (11)

Es importante anotar que la valoración del cervix no es una herramienta perfecta, pues sólo el 30-35% de las mujeres con un cuello menor de 15 mm tendrán un parto pretérmino y este porcentaje se disminuye al 5%, si se utiliza la medida de 25 mm; además en los cuellos muy cortos (< 5 mm), el efecto benéfico de la progesterona

es menor; por esto y otras razones el Colegio Americano de Ginecólogos (ACOG), no recomienda la evaluación rutinaria del cérvix entre las semanas 20 a 24, pero otros autores sí, ya que este examen es fácil, accesible, de bajo riesgo y tiene un beneficio comprobado. (9, 12)

La dosis recomendada es de 200 mcg de progesterona micronizada, vía vaginal cada noche y hasta la semanas 34-36.

3. Embarazo gemelar

El embarazo múltiple es uno de los principales factores de riesgo de parto prematuro, (el 50-60% nacen antes de la semana 37 y el 12% antes de la 32); la sobre-distensión del útero es el mecanismo implicado y se sabe que la progesterona inhibe las contracciones del útero, por lo que se cree que puede tener algún beneficio en este tipo de pacientes.

Los estudios realizados con caproato de hidroxiprogesterona, en pacientes con embarazo gemelar, no han demostrado una disminución en el riesgo de parto pretérmino (13); sin embargo en un subanálisis del estudio de Da Fonseca utilizando progesterona vaginal, se encontró una tendencia a disminuir el riesgo de parto pretérmino en los embarazos gemelares con cuello corto (11), lo que hace pensar que la progesterona vaginal pudiera tener algún beneficio en este grupo de pacientes, sin embargo hacen falta más estudios, para recomendar su uso.

4. Manejo del trabajo de parto pretérmino

Debido al efecto "tocolítico" de la progesterona (inhibe la contracción del músculo liso uterino), varios autores han estudiado su utilidad en el manejo agudo de la amenaza de parto pretérmino y como tratamiento de sostenimiento luego del manejo inicial. Aunque algunos estudios han demostrado una disminución en la probabilidad de parto antes de la semana 37, no existen datos suficientes para recomendar su uso en estos escenarios. (14)

5. Antecedente de cirugía cervical

Se sabe que el antecedente de cirugía en el cérvix (conización traquelectomía, etc), se asocia a un aumento de 2 – 3 veces el riesgo de parto prematuro; por esta razón, algunos autores recomiendan utilizar progesterona cuando se encuentra un cérvix corto a la ecografía en dichas pacientes; sin embargo, no existe una evidencia contundente en cuanto a la efectividad de esta medida y tampoco

se sabe si es útil en caso de cirugía previa, pero con una longitud cervical normal (10, 15)

En conclusión, la progesterona es útil y está indicada en las mujeres con antecedente de parto pretérmino previo y al parecer en aquellas con cuello corto detectado por ecografía en la segunda mitad del embarazo (nuestra recomendación en caso de paciente con síntomas (APP) el punto de corte es 15 mm y en caso de tamizaje en paciente asintomática entre semana 18-22, es de 25 mm.); no hay evidencia aún de su utilidad en otras situaciones y queda aún por definir cuál es la preparación ideal, la ruta de administración y la dosis. Se recomienda por ahora las dosis y presentaciones que han demostrado utilidad en los estudios realizados hasta el momento.

Referencias Bibliográficas

1. Walch K., Huber J. Progesterone for recurrent miscarriage: truth and deceptions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2008; 22:375-86.
2. Prenatal period and placental physiology En: Susan Tucker Blackburn. *Maternal Fetal and Neonatal Physiology. A clinical perspective.* Ed 3. Saunders – Elsevier 2007. pp: 74-80.
3. Wahabi HA, Abed Althagafi NF, Elawad M, Al Zeidan RA. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD005943. DOI10.1002/14651858.CD005943.pub2.
4. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD003511. DOI: 10.1002/14651858.CD003511.pub2.
5. McParland P, Jones G, Taylor D. Preterm labour and prematurity. *Current Obstet Gynaecol.* 2004; 14: 309–319
6. www.cdc.gov/nchs/data/nvsr
7. da Fonseca E, Bittar R, Carvalho M, Zugaib M. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:419-24.

8. Meis P, Klebanoff M, Thom E, et al. Prevention of Recurrent Preterm Delivery by 17 Alpha-Hydroxyprogesterone Caproate. *N Engl J Med* 2003; 348:2379-85.
9. da Fonseca E, Bittara R, Damiao R. Prematurity prevention: the role of progesterone *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21:142-147
10. Dodd J, Flenady V, Cincotta R. Progesterone for the Prevention of Preterm Birth. A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2008; 112:127-34
11. Fonseca E, Celik E, Parra M, et al. Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix. *N Engl J Med* 2007; 357:462-9.
12. Use of progesterone to reduce preterm birth. ACOG Committee Opinion No. 419. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2008; 112:963-5.
13. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, et al. A trial of 17 alpha hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007; 357: 454-461.
14. Su LL, Samuel M, Chong YS. Progestational agents for treating threatened or established preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD006770. DOI: 10.1002/14651858.CD006770.pub2.
15. Jolley J, Wing D. Pregnancy management after cervical surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20:528-533