

Trabajos Originales

Revisión de la utilidad del uso de progesterona en aborto recurrente de causa no precisada

Díaz P.¹, von Bischoffshausen S.¹, Bustos B.², Jensen R.², Arraztoa JA.², Donoso M.².

¹Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes

²PROCEF. Programa de Cuidados y Estudio de la Fertilidad. Universidad de los Andes.

Autor de Correspondencia: Manuel Donoso, Monseñor Alvaro del Portillo 12.455, Las Condes, Santiago, Chile

RESUMEN

Introducción: El AR de causa no precisada es un problema de salud reproductiva que impacta importantemente a las parejas. En casi el 50% de los casos de AR no se encuentra una etiología clara, por lo que es necesario lograr encontrar estrategias de tratamiento que puedan ayudar a mejorar las probabilidades de lograr un embarazo de término. **Objetivo:** analizar la bibliografía existente en cuanto a la utilidad de la progesterona para reducir tasa de aborto en las parejas con AR de causa no precisada en ciclos naturales. **Métodos:** Revisión sistemática cualitativa respecto al uso de progesterona en casos de aborto recurrente de causa no precisada. **Resultados:** Se encontraron 3 artículos. Todos usaron progesterona vaginal, 2 desde el inicio de la fase lútea con disminución de los abortos, uno no demostró este efecto con inicio más tardío de la intervención. **Conclusiones:** Los estudios encontrados orientan a que el uso de progesterona vaginal podría ser de utilidad para disminuir abortos en pacientes con AR iniciando la suplementación al comienzo de la fase lútea.

INTRODUCCIÓN

El aborto espontáneo (AES) se da en un 8.9-9.3% de las pacientes que se embarazan. Se estima que el riesgo de aborto luego de un AES es de 12.4%, luego de 2 es de 22.7% y con 3 abortos sube a 44.6%⁽¹⁾. El aborto recurrente (AR) se define actualmente como dos o más abortos consecutivos, no provocados, de menos de 20 semanas de edad gestacional. Esta definición fue adoptada el año 2001, luego de que se probara que no había diferencia porcentual de parejas a quienes se les detectaba una causa conocida cuando se comparaban mujeres sometidas a estudio etiológico, con dos o tres abortos consecutivos⁽²⁾. Ésta es una patología que afecta al 1% de las parejas en edad fértil si se consideran 3 abortos consecutivos y 5% si se consideran dos. En cerca del 40% de los

casos, no se logra precisar una causa responsable de los abortos a repetición⁽³⁾.

Dentro de las etiologías más comunes y en aquellos casos en los que se ha logrado demostrar una causa específica de AR, se encuentran las causas genéticas, endocrinas, hematológicas (ej: síndrome antifosfolípidos), anatómicas (congénitas o adquiridas), inmunológicas, factores ambientales, y con menor relevancia incompetencia cervical.

Numerosos intentos se han realizado para identificar intervenciones de forma empírica, que pudieran ayudar a prevenir abortos recurrentes de causa no especificada, dentro de las cuales la más utilizada es la progesterona. Esta hormona es secretada por el cuerpo lúteo en la fase post ovulatoria o secretora del ciclo menstrual.

La progesterona funciona como un modulador del ciclo celular a nivel endometrial al estimular a los linfocitos activados en células endometriales llevándolos a producir Factor Inhibidor Inducido por Progesterona (PIBF, progesterone induced blocking factor). El PIBF actúa en tres niveles; en primer lugar, lleva los linfocitos hacia una expresión Th2, es decir hacia una respuesta humoral (antiinflamatoria), en segundo término, disminuye la actividad de los natural killer a nivel endometrial y, por último, aumenta los anticuerpos IgG que son los que enmascaran los antígenos fetales⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾. Estas tres acciones serían las responsables de una buena implantación y mantención del embarazo a nivel inmunológico en caso de haber fecundación. Si el embarazo no se produce, la secreción de progesterona se mantiene hasta la desaparición del cuerpo lúteo. Cuando los niveles de progesterona bajan, ocurre la menstruación y se inicia un nuevo ciclo.

El uso de progesterona ha mostrado beneficio al ser usada desde el inicio de la fase lútea en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida, sin embargo, sólo recientemente se ha comenzado a investigar su posible utilidad en pacientes con AR de causa no precisada.

La siguiente revisión tiene por objetivo analizar la bibliografía existente en cuanto a la utilidad de la progesterona en las parejas con pérdida reproductiva recurrente de causa no precisada, para reducir la tasa de aborto.

Materiales y Métodos

El outcome primario del estudio fue establecer la utilidad de la suplementación con progesterona desde el inicio de la fase lútea en AR de causa no precisada para reducir tasa de aborto. Como outcomes secundarios secundarios se plantea la dosis requerida y la vía de administración.

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Pubmed, Cochrane database, Epistemonikos y TripDataBase. Los términos de búsqueda utilizados fueron "recurrent miscarriage", "recurrent pregnancy loss", "progesterone", "luteal phase", "luteal phase stimulation", "luteal phase supplementation" y "pregnancy outcome". Dentro de los criterios de

inclusión, se consideraron artículos en inglés o español, realizados en humanos, artículos completos y aquellos publicados entre enero del 2000 y mayo 2017. Se excluyeron reportes de casos y estudios en relación con reproducción asistida. Al realizar la búsqueda, y evaluando criterios de inclusión y exclusión mencionados previamente, se obtuvieron 4 estudios que satisfacían las condiciones antes mencionadas. De estos cuatro estudios, tres trabajos correspondían a ensayos clínicos que reportaban el uso de progesterona, un metaanálisis de la base de datos Cochrane que pese a no responder exactamente la pregunta tenía un sub-análisis al respecto.

Además, en aquellos estudios en que se podía calcular el número necesario a tratar (NNT) se realizó el cálculo a través de la formula $1/\text{reducción absoluta de riesgo}$.

Resultados

3 artículos cumplían con los criterios indicados anteriormente. Se excluyó un metaanálisis de la Base Cochrane ya que el inicio de la administración de progesterona no era desde la fase lútea, existía mucha heterogeneidad en los criterios de inclusión de los estudios y además la pérdida de pacientes fue importante.

El primer estudio a mencionar es el estudio PROMISE⁽⁶⁾, un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, realizado en 36 hospitales del Reino Unido y Holanda entre los años 2010 y 2013. En este estudio se incluyeron 836 pacientes entre 18 y 39 años, con diagnóstico de 3 o más abortos consecutivos durante el primer trimestre del embarazo de causa no explicada y que se encontrasen tratando de concebir un embarazo de forma natural. La intervención de este estudio fue con 400 mg de progesterona cada 12 horas intravaginal, desde el diagnóstico de embarazo con test de orina, con un embarazo de menos de 6 semanas por longitud céfalo nalgas y hasta las 12 semanas de edad gestacional. El objetivo primario de este estudio fue identificar el porcentaje de recién nacidos vivos (RNV) de 24 semanas o más. El grupo que recibió progesterona tuvo un 65.5% de embarazos con RNV de 24 semanas o más, mientras que el grupo placebo 63.3% de RNV sobre esa edad gestacional, sin existir

diferencias significativas en ambos entre ambos grupos. Uno de los resultados secundarios del estudio fue la frecuencia de abortos en ambos grupos luego de la intervención. El grupo que recibió progesterona tuvo un 32.2% de abortos y el grupo que recibió placebo presentó un 33.4%, diferencia que tampoco fue estadísticamente significativa. El NNT para este estudio fue 50.

El segundo artículo⁽⁷⁾ de Stephenson et al es un estudio de cohorte prospectivo realizado en el Hospital de la Universidad de Chicago entre los años 2004 y 2012, con 116 pacientes incluidas. Las 116 pacientes participantes fueron seleccionadas a partir de una base de datos creada por uno de los autores. Los criterios de inclusión de este estudio fueron mujeres entre 25 y 43 años con antecedente de 2 o más abortos de menos de 10 semanas de gestación. Este estudio incluyó la realización de biopsia endometrial entre los 9 a 11 días posterior al inicio de la fase lútea. Se realizó biopsia endometrial buscando un factor endometrial denominado ciclina nuclear E (nCE) que está sobre expresada en pacientes que abortan recurrentemente. Se excluyeron aquellas pacientes en las que se encontró de forma concomitante, a través de la biopsia, endometritis y/o alteraciones en la maduración estroma-glandular. La intervención en este estudio fue la administración de 100 a 200 mg de progesterona micronizada vía vaginal cada 12 horas a partir del tercer día del inicio de la fase lútea, ésta última fue definida como el día 13 del ciclo menstrual. Paciente con valores de nCE normales, no recibieron progesterona. En esta investigación, 51% de la muestra tenía la expresión alterada de la molécula nCE, la que se normalizaba con el uso de progesterona en el 81% de los casos, lo cual fue determinado con una nueva biopsia endometrial. En aquellas pacientes que no lograban normalizar el parámetro, se aumentaba la dosis de progesterona. En las pacientes con alteración de la nCE se observó un aumento de la tasa de embarazo de 6% a 69% con el uso de progesterona. El grupo con nCE normal también mostró una mejoría de 11% a 67% en su probabilidad de embarazo. Las tasas de AR pre y post tratamiento disminuyeron significativamente en ambos grupos, de un 86% a un 29% en el grupo con nCE alterado y de un 84% a un 32% en la población con nCE normal.

El artículo de Ismaili et al⁽⁸⁾ fue un estudio randomizado, controlado, doble ciego que se realizó entre los años 2012 y 2015 en Egipto. Éste tenía como objetivo evaluar el uso de progesterona desde el inicio de la fase lútea previo a la confirmación del embarazo para prevenir aborto en pacientes con historia de AR, y en caso de lograrse embarazo, se mantenía hasta las 28 semanas de gestación. En este estudio se incluyeron 700 pacientes que cumplían los siguientes criterios: mujeres entre 20 y 39 años con historia de AR quienes tenían relaciones sexuales regularmente, con la misma pareja. Se excluyeron pacientes que no cumplían los criterios de inclusión, además de aquellas con historia de tromboembolismo o trastornos de la coagulación, malformaciones uterinas, incompetencia cervical, diabetes mellitus no controlada, alteraciones cromosómicas en uno de los miembros de la pareja, anticuerpos antifosfolípidos positivos y logro de embarazo mediante técnicas de reproducción asistida. La intervención fue el uso de un pesario de 400 mg de progesterona cada 12 horas, mientras que el grupo placebo recibió un pesario sin esta hormona. El inicio de la fase lútea fue definido como el momento de la ovulación determinado mediante el uso de ecografía transvaginal. Este estudio mostró una tasa de aborto de 12.4% en el grupo que utilizó progesterona comparado con un 23.3% en el grupo que recibió placebo, siendo este resultado estadísticamente significativo. Un 87.6% de las pacientes del grupo que recibió progesterona continuó con su embarazo más allá de las 20 semanas en comparación a un 76.7% en el grupo placebo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. El NNT para este estudio fue 6.7.

Discusión

El AR de causa no precisada es un problema de salud reproductiva que impacta importantemente a las parejas. En casi el 50% de los casos de AR no se encuentra una etiología clara, por lo que es necesario lograr encontrar estrategias de tratamiento que puedan ayudar, de alguna manera, a mejorar las probabilidades de lograr un embarazo a término. Antes del año 2015 no existían mayores avances en la investigación de este tema, sin embargo, luego de la aparición del estudio PROMISE cambió la perspectiva. Este estudio muestra básicamente que, en pacientes con AR, la suplementación con progesterona durante el primer trimestre de embarazo

no disminuiría la tasa de abortos, cosa que hasta ese entonces era una práctica empírica bastante habitual. Este estudio llevó a varios autores a plantear inquietudes respecto a este tema⁽⁹⁾ básicamente por dos interrogantes; en primer lugar, que ya había sido demostrado en la literatura que la suplementación con progesterona desde la fase lútea era útil en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida y en pacientes con insuficiencia lútea⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾ y en segundo lugar porque se excluyeron pacientes sub-fértiles. Otro factor a considerar es que, si bien el inicio de la suplementación con progesterona es antes de la semana 6, los autores no hacen un sub-análisis con las pacientes que partieron al comienzo de la fase lútea, lo que podría influir en el éxito del tratamiento.

El estudio de Stephenson et al tiene a su favor que identifica un factor endometrial como posible causa de los abortos recurrentes, factor que se normaliza con el uso de progesterona, subiendo la probabilidad de embarazo a un número muy por sobre el 50% y reduciendo la probabilidad de un nuevo aborto en un 57% en el mejor de los casos. Pese a que parece prometedor, la aplicabilidad clínica de este estudio está dificultada por la necesidad de evaluar el peak sanguíneo de LH y la realización de biopsias endometriales para medir la nCE.

El estudio realizado en Egipto que incluyó 700 pacientes considera que la progesterona tendría un efecto inmunomodulador, lo que confirmaron mediante la medición en cada trimestre de interleuquina 2 (IL-2), interleuquina 10 (IL-10) e interferón gamma (INF γ). Cabe destacar que este estudio fue el primero en utilizar progesterona vaginal durante el período periconcepcional, el cual fue identificado mediante la realización de ecografías transvaginales.

Los estudios mencionados anteriormente, orientan a que el uso de progesterona sería de utilidad para disminuir abortos en casos de pacientes con antecedente de AR si el uso se inicia al comienzo de la fase lútea. El estudio PROMISE no inicia la suplementación en esa fase, lo que podría explicar sus resultados sin diferencia significativa. Al calcular los NNT al suplementar progesterona en fase lútea, se evidencia que tiene un efecto importante, ya que, para que sea efectivo el tratamiento se necesitan tratar pocas pacientes. Es importante recalcar que, pese a

que el estudio de Coomarasmy no muestra una diferencia estadísticamente significativa, el grupo de tratamiento tiene menor porcentaje global de AR.

Actualmente, el problema radica en el inicio de suplementación con progesterona, en cuanto a si se realiza antes o después del diagnóstico de embarazo. Dado que la mayor producción y secreción de progesterona en mujeres con ciclos menstruales sin alteraciones se produce durante la fase lútea, se ha descrito que el mejor momento para iniciar su uso en mujeres con AR sería en esta fase, es decir, posterior a la ovulación. Esta conducta estaría apoyada por los hallazgos de nuestra revisión. Para esto, es necesario conocer cuándo ocurre la ovulación en la mujer. Existen diferentes métodos para poder identificar la ovulación. El estándar ideal es el seguimiento folicular ecográfico, pero también existen otros como el peak de LH o la relación entre estradiol y pregnandiol⁽¹²⁾ sin embargo estos métodos son engorrosos y costosos por lo que no siempre se encuentran disponibles y no son de fácil acceso para la población general. En este escenario creemos que el Registro Clínico de la Fertilidad o método de la ovulación, es un método de fácil aplicación⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾. Se basa en los cambios en la percepción del moco cervical asociados a los niveles de estrógeno y progesterona del ciclo ovárico. Durante la foliculo génesis, por el incremento de estradiol, cambia la cantidad y calidad del moco cervical, lo que es detectable por la mujer con un simple entrenamiento⁽¹⁵⁾. Esta capacitación, permite que la mujer reconozca su ventana de fertilidad y se aproxime a determinar el día de ovulación. En un estudio realizado por nuestro grupo⁽¹³⁾ que comparó la ovulación ecográfica con el método de la ovulación demostró que en un 34% de los casos el día de la probable ovulación determinado por el registro de fertilidad fue el mismo día de la ovulación ecográfica y que un 76% de las mujeres tiene una diferencia de ± 1 sólo día entre la ovulación ecográfica y clínica. La diferencia entre la ovulación ecográfica y la determinada clínicamente tiene sólo hasta 3 días de desfase en el 100% de las pacientes de este estudio. De esta manera, se pueden detectar mujeres con fase lútea de corta duración, optimizar el tiempo de consecución de un embarazo y suplementar con progesterona a las mujeres con AR de causa no precisada de manera fácil, sin costo y en el período post ovulatorio inmediato.

Como muestra la revisión, el uso de progesterona en AR tendría un efecto si se suplementa desde el inicio de la fase lútea. Todos los estudios encontrados utilizaron progesterona vaginal, ya sea en pesario o vaginal micronizada, por lo que esta sería la única vía con evidencia en casos de AR sin tratamientos de fertilidad. Pese a lo anteriormente establecido la heterogeneidad de dosis utilizadas hace difícil un consenso respecto a cuál usar, siendo 400 mg cada 12 hrs la dosis más repetida (Coomarasmy y Ismail). Dosis menores con constatación de nCE parecen funcionar sin embargo el nCE no es un examen ampliamente disponible para guiar la toma de decisiones en clínica.

Conclusiones

Existen pocos estudios que respondan a la pregunta planteada y la heterogeneidad encontrada en cuanto a dosis y posología hacen difícil plantear una conducta a seguir. Sin embargo, el uso de progesterona vaginal iniciada al comienzo de la fase lútea en dosis de 400 mg cada 12 hrs parece tener un efecto positivo en la tasa de AR para embarazos subsecuentes.

Estudios respecto a adecuación de dosis o bien con el uso de fármacos como la dihidroprogesterona podrían ser de utilidad, para determinar cual es la mejor intervención. A su vez, la factibilidad de medir nCE o algún derivado de este de manera menos engorrosa podría ayudar a acotar el grupo de pacientes que si se beneficiaran de dicha intervención.

REFERENCIAS

- Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 24 de junio de 2000;320(7251):1708–12.
- ACOG PRACTICE BULLETIN: NO 24, FEB 2001, MANAGEMENT OF RECURRENT EARLY PREGNANCY LOSS - 2002 - International Journal of Gynecology & Obstetrics - Wiley Online Library [Internet]. [citado 30 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://obgyn-onlinelibrary-wiley-com.pucdechile.idm.oclc.org/doi/10.1016/S0020-7292%2802%2900197-2>
- An Epidemiology Study to Determine the Prevalence and Risk Factors Associated with Recurrent Spontaneous Miscarriage in India [Internet]. [citado 30 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4958068/>.
- Szekeres-Bartho J, Faust Z, Varga P. The expression of a progesterone-induced immunomodulatory protein in pregnancy lymphocytes. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. diciembre de 1995;34(6):342–8.
- Druckmann R, Druckmann M-A. Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. diciembre de 2005;97(5):389–96.
- Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med*. 26 de noviembre de 2015;373(22):2141–8.
- Stephenson MD, McQueen D, Winter M, Kliman HJ. Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. marzo de 2017;107(3):684-690.e2.
- Ismail AM, Abbas AM, Ali MK, Amin AF. Peri-conceptional progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. febrero de 2018;31(3):388–94.
- Carpentier PA, Stanford JB, Boyle PC. Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med*. 03 de 2016;374(9):894.
- Mesen TB, Young SL. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. marzo de 2015;42(1):135–51.

11. Schliep KC, Mumford SL, Hammoud AO, Stanford JB, Kissell KA, Sjaarda LA, et al. Luteal phase deficiency in regularly menstruating women: prevalence and overlap in identification based on clinical and biochemical diagnostic criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* junio de 2014;99(6):E1007-1014.
12. Amanvermez R, Tosun M. An Update on Ovarian Aging and Ovarian Reserve Tests. *Int J Fertil Steril.* 2016;9(4):411-5.
13. Arraztoa J, Donoso M, Danilla S, Mallea X, Leiva M, Larrain M, et al. Efectividad Clínica del Método Mucotérmico para Regular la Fertilidad: Resultados de un Programa Aplicado en la Comuna de San Bernardo. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2006;71(3):189-95.
14. A prospective multicentre study to develop universal immunochemical tests for predicting the fertile period in women. World Health Organisation Task Force on Methods for the Determination of the Fertile Period, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Int J Fertil.* 1985;30(3):18-30.
15. Arraztoa J, Donoso M, Allende M, Mallea X, Gana M. Métodos Naturales de Regulación de la Fertilidad: una aproximación holística a la fertilidad y sexualidad

Tabla 1. Resumen de artículos analizados

Estudio	Coomarasmy	Stephenson	Ismali
n	836	116	700
Edad	18-39 años	25-43 años	20-39 años
Intervención	Progesterona micronizada 400 mg cada 12 hrs	Progesterona micronizada 100-200 mg cada 12 hrs	Pesario de Progesterona 400 mg cada 12 hrs
Duración	Test pack + o 6 semanas EG a 12 semanas EG	3 días después del peak de LH a 10 semanas EG	Desde ovulación ecográfica hasta 28 sem EG
Vía	Vaginal	Vaginal	Vaginal
NNT	50	-	6.7
Abortos tto	32.3%	29%	12.4%
Abortos s/tto	33.4%	32%	23.3%
Calidad Metodológica (CEBM-Oxford)	Buena	Buena	Regular