



## Progesterona en microesferas para el tratamiento en infertilidad

Gerardo Menocal Tobías,\* Rafael A Sánchez Usabiaga,\*\* Jorge Dueñas Riaño,\*\*\*  
Anaid Batista Espinoza,\*\*\*\* Sergio Romero Tovar,\*\*\*\*\* Elvia R Velázquez Martínez\*\*\*\*\*

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar en pacientes con infertilidad la eficacia clínica y aceptación de un nuevo esquema de suplementación de la fase lútea, utilizando progesterona ProSphere® en monodosis semanal hasta el primer trimestre de embarazo. **Pacientes y métodos:** 30 mujeres voluntarias con tratamiento por infertilidad, a quienes se les suplementó durante la fase lútea, previo procedimiento reproductivo de baja o alta complejidad, con 200 mg de progesterona en microesferas en una prescripción semanal. El seguimiento clínico y aplicación del medicamento se llevó a cabo en el centro de reproducción cada 7 días a partir del procedimiento reproductivo y hasta descartar un embarazo o cumplir 12 semanas de gestación. Se evaluaron: aceptación del medicamento por la paciente, complicaciones asociadas a su aplicación y uso, incidencia de embarazos y eventos perinatales ocurridos durante el primer trimestre de gestación. **Resultados:** La proporción general de embarazos logrados fue del 26.6% con un 87.5% de vitalidad hasta la semana 12. El 96.6% de pacientes manifestaron comodidad con este esquema de suplementación y continuaron su uso hasta el término del estudio. No hubo complicaciones sistémicas asociadas al medicamento y sólo un caso presentó una reacción local, temporal tras su aplicación. **Conclusiones:** La suplementación semanal de la fase lútea con progesterona en microesferas, es clínicamente eficaz y cómoda para la paciente tratada por infertilidad.

**Palabras clave:** Progesterona, microesferas, prosphere, infertilidad, fase lútea, fértil, reproducción.

### Summary

**Objective:** To evaluate effectiveness and comfort of a new supplementation scheme for the luteal phase on patients with infertility treatment. Using ProSphere® progesterone at single dose every week. **Patients and methods:** In a prospective study carried out in Medica Fertil, Mexican Institute of Reproductive Medicine, were supplemented 30 patients with progesterone made on micro-spheres, who voluntary accepted with previously signed informed consent. This supplementation began within the same day of the reproductive procedure. The dose of 200 mg was repeated every week until the pregnancy was confirmed or the gestation reached 12 weeks. All doses were administered in deep intramuscular injection under our supervision. Follow up visits included clinical and vaginal ultrasound examinations. Pregnancies obtained, adverse pregnancy events and secondary events of the supplementation were studied. **Results:** 26.6% pregnancies were obtained and of them, vitality was confirmed on 87.5%. The greater proportion of patients (96.6%) declared comfort with this new supplementation scheme for the luteal phase. No allergy reaction was reported. Only one woman had a minimal local lesion that was secondary by the first injection. The cure of this lesion was made with local heat and anti-inflammatories. **Conclusions:** The new supplementation scheme for luteal phase with progesterone made on micro-spheres is effective and comfortable for the women that are on infertility treatment.

**Key words:** Progesterone, micro-spheres, prosphere, infertility, luteal, fertile, reproduction.

\* Médico Biólogo de la Reproducción. \*\* Director General. \*\*\* Médico Materno Fetal. \*\*\*\* Médico Cirujano. \*\*\*\*\* Médico Ginecoobstetra. \*\*\*\*\* Médico, Mtra. Nutrición Clínica.

Médica Fértil, Instituto de Medicina Reproductiva. Hospital Ángeles Querétaro.

Correspondencia:

Dr. Gerardo Menocal Tobías. División de Ginecología, Hospital Ángeles Querétaro Torre de Especialidades, Piso 03 Consultorio 335 Bernardino Razo 21 Fracc. Ensueño, 76178, Querétaro, Qro.

Aceptado: 23-11-2007

## INTRODUCCIÓN

Durante el tratamiento de la infertilidad, la prescripción en la fase lútea de los suplementos hormonales que estimulan un entorno progestágeno uterino han demostrado, tanto para las técnicas de baja como las de alta complejidad, el favorecer la implantación y disminuir la apoptosis endometrial,<sup>1</sup> mejorando con ello las tasas de embarazo.<sup>2</sup>

De antaño, se han utilizado con fines reproductivos los inductores de ovulación<sup>3</sup> cuya acción pro-ovulatoria va acompañada de una negativa influencia a nivel endometrial<sup>4</sup> para el proceso de implantación embrionaria. Así mismo, sabemos que el uso de los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en los ciclos con hiperestimulación ovárica, condicionan una disminución en la producción de progesterona ovárica, por inhibición en la secreción de LH.<sup>5,6</sup> En consecuencia, estos efectos son identificados como adversos para el proceso de implantación embrionaria.

No obstante los avances en el estudio y selección de gametos<sup>7</sup> y la gran eficacia para conseguir la fecundación con técnicas de reproducción asistida (60.4%),<sup>8</sup> el éxito de embarazos publicado por centros de reproducción formales, alcanza los rangos del 13 al 25.1%;<sup>8,9</sup> lo cual coloca al proceso de la implantación embrionaria en un lugar crítico dentro de la potencial brecha de mejora en las estrategias reproductivas.

La implantación es un proceso organizado, cuyo éxito depende tanto del embrión como del endometrio. Mientras una proporción significativa de fracasos son debidos a las aneuploidías de los embriones; situación que podría superarse en forma práctica con la fertilización *in vitro* y transferencia embrionaria (FIVTE) de varios embriones y/o diagnóstico preimplantación.<sup>10</sup> Otra proporción de fallas depende directamente de la adecuada integridad y función endometrial; a lo cual en este artículo nos referiremos como calidad endometrial.

La calidad endometrial, es producto de una preparación que comienza fisiológicamente en la fase proliferativa o estrogénica y se extiende a toda la fase lútea o progestágena; siendo en esta última donde la secreción de las glándulas endometriales mantiene un óptimo ambiente preimplantación para el embrión.

Durante la implantación, el endometrio cuenta con la máxima actividad de secreción glandular y las células perivasculares del estroma se agrandan y secretan una matriz extracelular que consiste entre otros de fibronectina, laminina, sulfato de heparina y colágeno de tipo IV para facilitar la adhesión del embrión.<sup>11</sup>

En este proceso preparatorio, el cuerpo lúteo participa como un factor importante al ser una fuente ovárica natural de progesterona, que se desarrolla como glándula endocrina transitoria<sup>12</sup> a partir de la ruptura folicular y la luteinización de las células de la granulosa.

El cuerpo lúteo requiere de estimulación continua de la hormona luteinizante (LH) para mantener una producción adecuada de progesterona. De ahí que el uso de la GnRH durante la estimulación ovárica para prevenir un incremento prematuro de LH, dañe en consecuencia al cuerpo lúteo y su producción de progesterona; toda vez que bloquea persistentemente la producción<sup>5</sup> de LH durante su uso e inclusive días después de su administración.

Este grupo de conocimientos son la base que motivó la suplementación de la fase lútea; sea por la ausencia de progesterona endógena o por su desequilibrio frente al incrementado entorno estrogénico producido por las terapias reproductivas.

Si bien hasta hace poco, los estudios carecían de un tamaño de muestra suficiente que permitiera emitir conclusiones al respecto; en la actualidad, se ha demostrado la efectividad de la suplementación de la fase lútea con progesterona exógena durante los tratamientos de infertilidad.<sup>2</sup>

La actual diversidad en las formulaciones comerciales de progesterona: presentaciones oleosas y micronizadas, ha ido progresando a la par de las modificaciones en mejora de su posología. De esta forma, el equilibrio entre la eficacia del fármaco, comodidad de uso y disponibilidad al paciente, repercuten hoy día en forma directa en favor del apego del paciente al tratamiento y su éxito reproductivo.

Como un avance tecnológico, en México se ha desarrollado una presentación de progesterona en microesferas que además de su calidad y vanguardista tecnología de producción, ofrece una posología en *monodosis semanal*, que supera en términos de comodidad a las formulaciones previas.

## OBJETIVO

Evaluar en pacientes con infertilidad la eficacia clínica y aceptación de un nuevo esquema de suplementación de la fase lútea, utilizando progesterona ProSphere® en monodosis semanal hasta el primer trimestre de embarazo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en Médica Fértil, Instituto de Medicina Reproductiva certificado en calidad ISO 9001:2000.

De manera prospectiva, durante los meses de julio a octubre del 2006 se invitó a participar a mujeres candidatas a técnicas de reproducción asistida de baja o alta complejidad, quienes en forma voluntaria recibieron la suplementación de fase lútea con progesterona en monodosis semanal.

Una vez explicados los posibles riesgos y beneficios del estudio y habiendo firmado el consentimiento informado, fueron seleccionadas las mujeres candidatas a técnicas de reproducción asistida de baja o alta complejidad, que contaran con un buen estado de salud general y que negaran alergia a la progesterona o sus derivados. La estimulación ovárica se llevó a cabo según los protocolos internacionales habituales, utilizando en la baja complejidad citrato de clomifeno o inhibidores de la aromatasa en forma individual o en combinación con menotropinas, además de hormona gonadotropina coriónica (hCG) preovulatoria. Para la alta complejidad se utilizaron menotropinas o gonadotropinas recombinantes y hCG.

La suplementación de fase lútea se inició el mismo día que se realizó el procedimiento reproductivo; ya fuere inseminación intrauterina, coito programado o transferencia embrionaria. Se administró una dosis intramuscular de progesterona ProSphere® en ese momento y se repitió cada 7 días hasta dos semanas después, fecha en la que se investigó con la propepédica vigente,<sup>13</sup> un probable embarazo mediante la cuantificación de hCG sérica.

Las mujeres con embarazo, continuaron la suplementación semanal hasta la semana 12 de gestación o hasta la interrupción del mismo, en caso de aborto.

La monodosis constó de 200 mg, se aplicó de manera profunda y alternando semanalmente ambas regiones glúteas. La técnica incluyó el armado y aplicación de la

jeringa prellenada con la antisepsia habitual de la región. El seguimiento clínico incluyó una visita semanal para la anamnesis, exploración y ultrasonido endovaginal de costumbre; además de la aplicación de la progesterona y el interrogatorio dirigido a sus posibles secuelas sistémicas o locales.

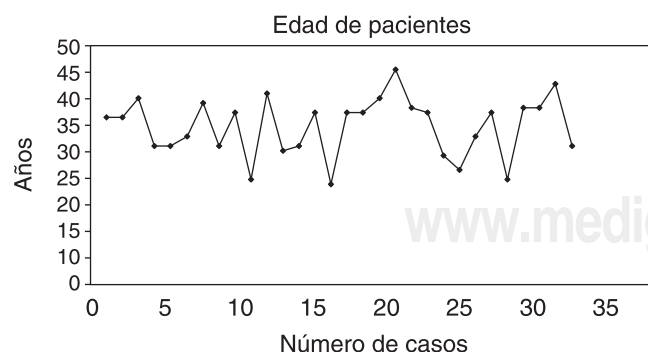
Se registraron en cómputo los datos sociodemográficos de la población de estudio, las variables de estudio y los hallazgos encontrados en el seguimiento clínico, llevado al cabo hasta la semana 12 de gestación. Para el análisis de los resultados se utilizó el programa SPSS y se obtuvieron proporciones nominales, porcentuales y medidas de tendencia central de los grupos y variables de estudio.

## RESULTADOS

Se reclutaron un total de 30 pacientes con infertilidad, número que no varió durante el seguimiento clínico y hasta finalizar el estudio. Las mujeres eran mexicanas de entre 21 y 45 años de edad (Figura 1), quienes padecían en mayor proporción (73.3%) infertilidad primaria (Figura 2).

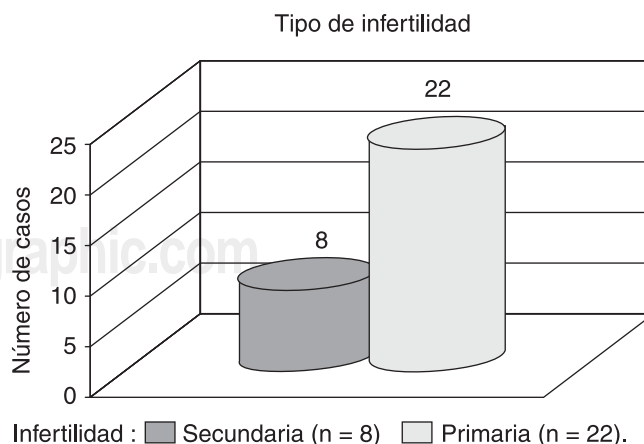
Con un rango de tiempo desde 1 a 17 años de infertilidad (Figura 3), fueron tratadas según la patología de cada pareja; la distribución de técnicas reproductivas incluyó: fertilización *in vitro* (30%), inseminación intrauterina homóloga (67%), coito programado (3%) e inseminación intrauterina heteróloga (0%) (Figura 4).

Del total de pacientes ( $n = 30$ ) la proporción de casos con embarazo en general fue del 26.6% ( $n = 8$ ) (Figura 5); en tanto la confirmación de embarazo y vitalidad fetal, incluyó un 23.3% ( $n = 7$ ). Del total de embarazos ( $n = 8$ ), la vitalidad fetal (Figura 6) correspondió al 87.5% ( $n = 7$ ) y el embarazo múltiple ocurrió en el 37.5% ( $n = 3$ ).



Promedio de edad: 33 años.

**Figura 1.** Distribución de pacientes por edad.



**Figura 2.** Distribución de pacientes por tipo de infertilidad.

En el seguimiento ultrasonográfico semanal, se observó un caso con hematoma subcoriónico, quien clínicamente cursó con amenaza de aborto remitida con reposo relativo e indometacina rectal en tres dosis de 100 mg. En otro caso, se confirmó la ausencia de vitalidad fetal tras la falta de latido cardiaco. Y en 3 casos se detectó embarazo múltiple: dos gemelares dobles y uno triple con vitalidad.

El número máximo de ampollas de progesterona utilizadas fue de 15, que correspondieron a los casos con embarazo exitoso (Cuadro I). Tanto en los embarazos únicos como en los múltiples, se administró una sola dosis semanal (200 mg) hasta la semana 12 de gestación.

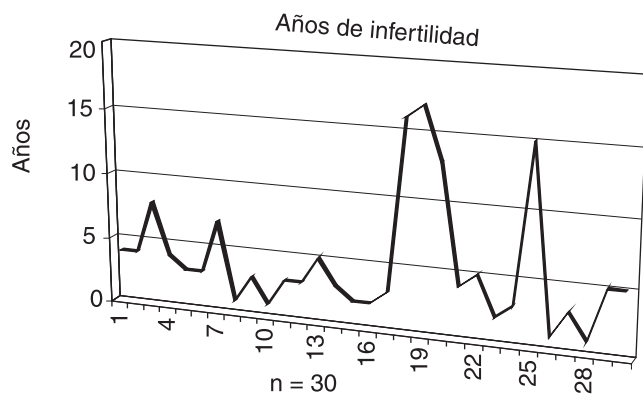
Las complicaciones gestacionales incluyeron un caso con síndrome de aborto remitido y un caso de aborto espontáneo por huevo muerto. En tanto, para las complicaciones asociadas a la suplementación de fase lútea con progesterona

en microesferas, se contó con un caso de reacción local a la aplicación, caracterizada por dolor e induración tras la primera dosis; mismo que remitiera con calor local y desinflamatorio oral. No existieron reacciones sistémicas (Figura 7).

Todos los casos manifestaron dolor leve a moderado durante la aplicación del medicamento, sin que ello motivara el abandono del tratamiento.

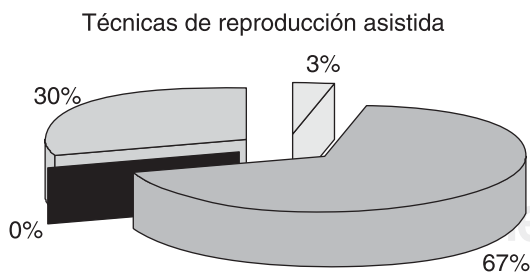
**COMENTARIO**

Llamó nuestra atención que el retorno del periodo menstrual tras la suplementación con ProSphere® tendió a retrasarse, sobrepasando los 14 días en que habitualmente se presenta



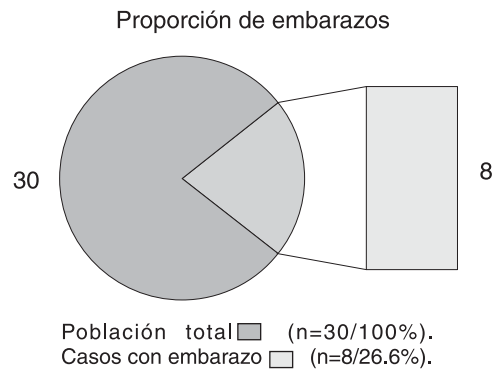
Tiempo promedio de infertilidad: 4.9 años.

**Figura 3.** Tiempo de infertilidad.

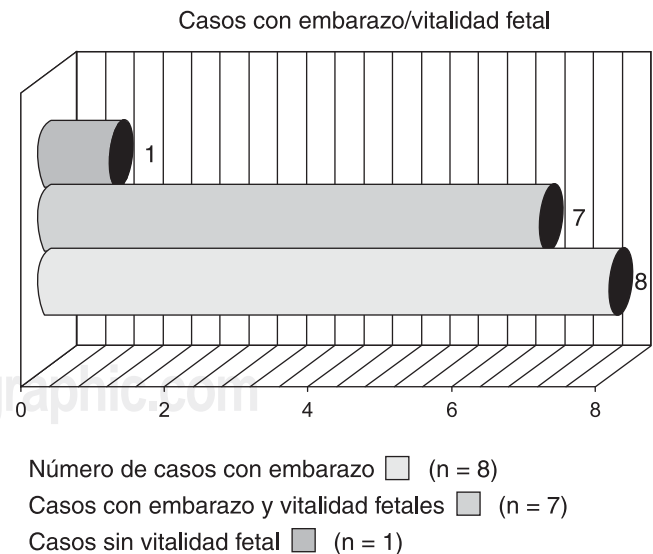


Fertilización *in vitro* (30%), coito programado (3%), inseminación heteróloga (0%), inseminación homóloga (67%).

**Figura 4.** Distribución de pacientes con estimulación ovárica, según la técnica reproductiva.



**Figura 5.** Número general de embarazos logrados.



**Figura 6.** Proporción de embarazos general y distribución según vitalidad.

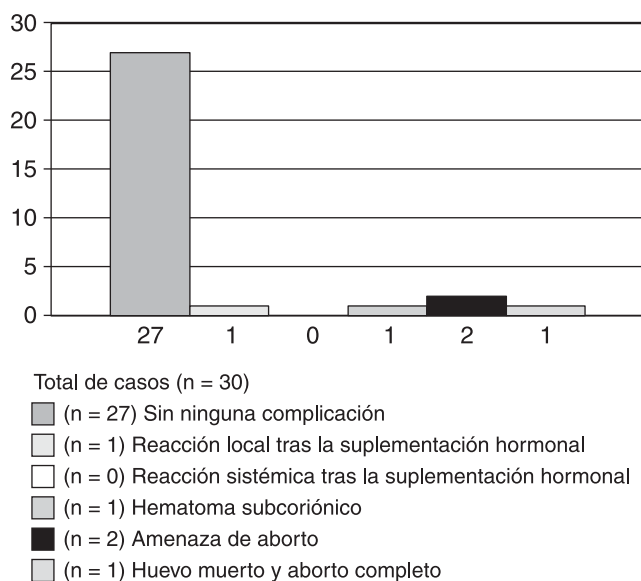
**Cuadro I.** Distribución por grupos según el número de ampollas utilizadas.

## Número de ampollas

≤ 3	3	15
n = 1 3.3%	n = 21 70%	n = 8 26.6%

Un caso recibió una sola dosis por presentar reacción local tras su aplicación y el total de mujeres con embarazo recibieron el esquema completo semanal.

## Complicaciones generales



**Figura 7.** Distribución de complicaciones perinatales y aquellas asociadas a la suplementación hormonal parenteral.

después del procedimiento reproductivo cuando no se consigue el embarazo. Observamos un promedio de 18 días y casos inclusive, cuya siguiente menstruación inició hasta 20 días después del procedimiento reproductivo.

A pesar de que la cinética *in vitro* del producto muestra una disminución clara posterior a los siete días de aplicación, clínicamente interpretamos la posible existencia *in vivo* de un efecto agregado tras la consecutiva aplicación del producto, cuya traducción es un retraso menstrual en términos de días a lo comúnmente observado. Esto puede ser favorable para los casos en los que se logra el embarazo y deberá ser un importante dato a tener presente durante su uso, a manera de no crear falsas

expectativas en el paciente que, buscando el embarazo, presenta dicho retraso sin que tenga la oportuna confirmación de gestación.

El estudio se desarrolló con una gran aceptación por parte de las pacientes, quienes manifestaron como importante, en términos de comodidad, esta nueva opción de suplementación. Valdrá la pena evaluar en diferentes poblaciones su aplicabilidad y compararle en términos de eficacia y comodidad con las presentaciones comerciales acostumbradas; mismas que en la actualidad, aún deben administrarse en forma cotidiana.

## CONCLUSIONES

La suplementación de la fase lútea con progesterona en microesferas: ProSphere<sup>®</sup>, dentro de la terapia reproductiva en pacientes tratadas en Médica Fértil ha resultado útil y puede tener una mayor aceptación en la paciente, dada la comodidad de su prescripción en monodosis semanal.

La progesterona en la suplementación de fase lútea, mantiene una inocuidad y eficacia clínica tales que se prefiere frente a opciones como la hCG, cuyo uso se asocia a un mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.

La progesterona en la actualidad continúa teniendo un importante desarrollo tecnológico en su farmacología y amplia calidad de tratamiento al incluir la *comodidad* de su uso en favor de la paciente.

## REFERENCIAS

- Lovely LP, Fazleabas AT, Fritz MA, McAdams DG, Lessey BA. Prevention of endometrial apoptosis: randomized prospective comparison of human chorionic gonadotropin versus progesterone treatment in the luteal phase. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2351-2356.
- Daya S, Gunby J. Apoyo de la fase lútea en los ciclos de reproducción asistida (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Greenblatt RB, Barfield WE, Jungck EC. Induction of ovulation with MRL/41. *JAMA* 1961; 178: 101-105.
- Mitwally, Mohamed FM, Casper, Robert F. Potential of aromatase inhibitors for ovulation and superovulation induction in infertile women. *Drugs* 2006; 66: 2149-2160.
- Allegra A, Marino A, Coffaro F, Scaglione P, Sammartano F, Rizza G et al. GnRH antagonist-induced inhibition of the premature LH surge increases pregnancy rates in IUI-stimulated cycles. A prospective randomized trial. *Human Reproduction* 2007; 22: 101-108.
- Smits J, Bourgain C, Devroey P, Camus M, Wisanto A, Van Steirteghem AC. The luteal phase after GnRH analogues-HMG or clomiphene-HMG superovulation: endocrinology and endometrial morphology. In: Calaf Alsina J, editor. *GnRH y Análogos en Medicina Reproductiva*. Barcelona: Espaxs SA, Hoechst Iberica SA; 1990: 163-8.

7. Barroso G, Morshedi M, Oehninger S. Analysis of DNA fragmentation, plasma membrane translocation of phosphatidylserine and oxidative stress in human spermatozoa. *Hum Reprod* 2000; 15: 1338-1344.
8. Ochoa RS, Barros DJ, Paredes CF, Barroso VG, Villalobos AS, Sánchez SV et al. Resultado perinatal de un programa de reproducción asistida. *Ginecol Obstet Méx* 2004; 72: 619-627.
9. Barros DJ, Rojas RJ, Molina MA, Villalobos AS, Sánchez SV, Barroso VG et al. Factores pronóstico de embarazo en inseminación intrauterina. *Ginecol Obstet Méx* 2006; 74: 611-625.
10. Braude P. Preimplantation diagnosis for genetic susceptibility. *New England Journal of Medicine* 2006; 355: 541-543.
11. Strauss JR, Gorpide E. The endometrium: regulation and dysfunction. In: Yen SSC, Jaffe RB, editor(s). *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1991: 309-356.
12. Stocco C, Telleria C, Gibori G. The molecular control of corpus luteum, formation, function, and regression. *Endocrine Reviews* 2007; 28: 117-149.
13. Ahued AJ, Menocal-Tobías G, Suárez PH. Propedéutica clínica obstétrica. En: Ahued AJ (ed.): *Ginecología y Obstetricia aplicadas*. Ciudad de México, Manual Moderno, 2003.