



## Farmacocinética de la progesterona

Bernardett Orizaba-Chávez,\* Gerardo Andrés Alba-Jasso,\*\* María Esther Ocharán-Hernández\*\*\*

### RESUMEN

La progesterona es una hormona que tiene múltiples funciones y aunque han pasado más de 80 años desde que se aisló por primera vez, es una molécula que se ha descrito de forma reciente, así como sus efectos y mecanismos de acción. En la actualidad tiene muchas aplicaciones en diferentes condiciones de la ginecología y obstetricia como son amenaza de aborto, prevención del parto pretérmino, trastornos menstruales, soporte de la fosa lútea, infertilidad y sus diferentes tratamientos de alta o baja complejidad.

**Palabras clave:** Progesterona, farmacocinética.

### ABSTRACT

Progesterone is a hormone that has multiple functions and although it has been already more than 80 years was isolated for the first time, is a molecule that has been described recently as its effects and mechanisms action. Today has many applications in different conditions of gynecology and obstetrics: such as threatened abortion, preterm birth prevention, menstrual disorders, luteal phase support, infertility and its various treatments of high or low complexity so it is very interesting to know the different compounds and their behavior once they enter the body so it will review its pharmacokinetic aspects.

**Key words:** Progesterone, pharmacokinetics.

## INTRODUCCIÓN

### La progesterona

Las descripciones iniciales del cuerpo lúteo y los ovarios se encuentran en el libro *Humani Corporis Fabrica* escrito por el gran anatomista Andreas Vesalius (1514-1564), posteriormente uno de sus pupilos, Gabriel Fallopio (1523-1562), describió las trompas uterinas y el cuerpo lúteo. En 1672 Reineir de Graaf (1641-1673) también describió el cuerpo lúteo y Marcello Malpighi (1628-1694), considerado el fundador de la anatomía microscópica, le dio el nombre latín de cuerpo amarillo.

En 1928 el histólogo francés Louis-Auguste Prenant y el embriólogo alemán Gustav Born sugirieron que el cuerpo lúteo funcionaba como una glándula endocrina necesaria para la gestación y consideraban que se podía determinar el número de hijos que una mujer tenía a partir del número

de cuerpos lúteos en sus ovarios. En 1903 el ginecólogo Ludwig Fraenkel, quien era alumno de Born, demostró que el cuerpo lúteo es indispensable para el anidamiento del óvulo fecundado. En ese mismo año, Paul Bouin y Paul Ancel, en Francia, describieron las características histológicas del endometrio progestacional que ocurrían durante el embarazo en las conejas.

En 1897 John Beard, anatomista de Edimburgo, sugirió que durante el embarazo se inhibía la ovulación por efecto del cuerpo amarillo. Posteriormente, durante la primera década del siglo XX en Filadelfia, Leo Loeb informó que la ovulación en el hámster se apresuraba removiendo sus cuerpos lúteos y Hermann y Stein, en Viena, lograron inhibir la ovulación utilizando extractos del cuerpo lúteo en ratas. En 1919, Ludwig Haberland, fisiólogo austriaco, produjo infertilidad con implantes de ovarios de conejas embarazadas, planteando la posibilidad de la contracepción hormonal por efecto de la progesterona en la mujer.

En 1929 George Corner (1889-1981) y Willard Myron Allen (1904-1993), en la universidad de Rochester en Estados Unidos, establecieron su clásico método de bioensayo que les permitió aislar de los ovarios de la cerda una hormona a la que llamaron progestin para recalcar su participación en la gestación. Dos años después, a partir de sus

\* Maestría en ciencias de la Salud, y Médico gineco-obstetra. Subespecialista en Medicina Materno-Fetal adscrito al Servicio de Obstetricia, Hospital Juárez de México.

\*\* Médico gineco-obstetra. Subespecialista en Biología de la Reproducción, adscrito al Servicio de Ginecología, Hospital Juárez de México.

\*\*\* Coordinadora del Área de Investigación Clínica de la Maestría en Ciencias de la Salud, Sección de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, IPN.

experimentos, Allen logró purificar el material extraído del cuerpo lúteo y obtuvo el producto en forma cristalina. Para 1934 cuatro grupos independientes consiguieron de forma simultánea, el aislamiento de la progesterona cristalina: Willard M. Allen y Oskar P. Wintersteiner (en Estados Unidos), Adolf F.J. Butenandt y Ulrich Westphal (Alemania); Max Hartmann y Albert Wettstein (Suiza) y Kart H Slotta y cols. (Alemania).

Fue así descrita por Adolf Frederick Johann Butenandt en 1934, estableciendo que esta hormona debía citarse en su nombre con el sufijo de esterona. El nombre de progesterona surgió en la segunda conferencia internacional sobre estandarización de hormonas sexuales en 1935. En ésta Allen y Cornes presentaron el nombre de progestina para la sustancia cristalina; mientras que Butenandt la había denominado lúteosterona. La progesterona se formó de la combinación de ambos vocablos. Butenandt, científico alemán graduado en la Universidad de Göttingen como químico, será siempre reconocido por su trabajo sobre las hormonas sexuales; en cuanto a la progesterona él fue quien estableció la estructura esteroidea y consiguió realizar su síntesis, por lo que le fue concedido el Premio Nobel de química junto a Leopold Ruzicka, en 1939, que en un principio fue obligado a rechazarlo por el partido en el poder, pero finalmente lo aceptó en 1945.<sup>1</sup> Butenandt describió un esteroide, eliminándolo en gran cantidad por la orina durante el embarazo y se le denominó pregnandioli. Fernholz y Butenandt produjeron la progesterona de manera semisintética a partir de la estigmasterina.

En 1937 Venning reconoció la importancia de esta sustancia al demostrar la correlación existente entre la excreción urinaria de pregnandioli y la presencia de progesterona endógena y exógena, en su investigación determinó que es excretada en la orina como glucuronidato sódico de pregnandioli, metabolito de la progesterona y que su excreción suele reflejar la cantidad de progesterona presente.<sup>2</sup>

En 1938 Wilhelm Dirscherl y Hanush sintetizaron la progesterona a partir del colesterol, lo que constituyó la base para la producción industrial.

Antes de ese hallazgo sólo se habían aislado cantidades mínimas de progesterona directamente del cuerpo lúteo y de la sangre de la vena ovárica. No se había identificado ningún metabolito de la progesterona y no se tenía ningún método para calcular en flujo de la misma, pero gracias a esto la progesterona pudo ser aislada y se determinó gravimétricamente (por Venning, 1937, Astwood y Jones 1941)(Talbot y cols. 1941).<sup>2</sup>

En las décadas de 1930-1940 numerosas investigaciones demostraron que la administración de esta hormona en el inicio del ciclo menstrual producía una inhibición de la ovulación.

En 1951 Gregory Pincus (1903-1967) de la Worcester Foundation For experimental Biology en Massachusetts, demostró que no había descendencia con una dosis superior a 5 mg de progesterona.

En 1943 el químico Russel Marker encontró la forma de producir grandes cantidades de progesterona, así como la técnica para extraer progesterona de material vegetal. Este proceso se conoce como Degradación de Marker, y es la base de la producción de hormonas sintéticas, fue desarrollada a partir de una planta conocida como "cabeza de negro" que se encuentra en México y que permitió la extracción masiva y barata de la progesterona sintética. Marker sintetizó la progesterona a partir de una sapogenina, la diosgenina, la cual se podía obtener en grandes cantidades a través de la raíz de la dioscoreas pp. Marker creó el laboratorio Syntex, S.A. en México donde se considera el nacimiento químico de la píldora anticonceptiva. En ese lugar, en 1951, se sintetizó por primera vez la noretindrona. Posteriormente fueron sintetizados otros esteroides progestacionales 19-nor, entre ellos el noretinodrel. En 1960 fue aprobado por la FDA un anticonceptivo a base de noretinodrel.

## CLASIFICACIÓN DE LA PROGESTERONA

Las progestinas hoy día se encuentran divididas en dos grandes grupos: las progesteronas naturales y sus derivados y la progesterona sintética y sus derivados conocidos como progestinas, de los cuales existen los derivados de la progesterona (pregnana o no pregnana) y los derivados de la testosterona (etilados y no etilados).

En el cuadro 1 se muestra la clasificación de los progestágenos de acuerdo con el Consenso de Asociación de Menopausia, en 2010.<sup>3</sup>

La progesterona natural es inactivada rápidamente cuando es administrada por vía oral por el amplio metabolismo hepático e intestinal que presenta la molécula; motivo por el que los derivados sintéticos fueron desarrollados para mejorar su biodisponibilidad en los tejidos.

La potencia de los diferentes progestágenos se ha estimado de forma relativa, tomando como efecto su fuerza para provocar el cambio endometrial de proliferativo a secretor, los valores referidos son los siguientes:<sup>4</sup>

- Noretindrona: 1.
- L-norgestrel: 8.
- Medroxiprogesterona: 0.1.
- Dihidrogesterona: 0.02.
- Progesterona: 0.002.

En la actualidad existen varios preparados de progesterona con diferentes indicaciones, las cuales fueron desarrolladas buscando eficacia y seguridad.



## GENERALIDADES DE LA PROGESTERONA

### Síntesis de la progesterona

La progesterona es producida por el ovario bajo la influencia de las hormonas hipotálamo-hipofisarias (Hormona folículo-estimulante y hormona luteinizante), principalmente por el cuerpo amarillo que presenta durante la segunda mitad del ciclo menstrual y a partir del tercer mes del embarazo por la placenta. La secreción de la progesterona comienza antes de la ovulación, desde el folículo destinado a la liberación del óvulo. Cuando no se produce el embarazo, el cuerpo lúteo involuciona, disminuyen los niveles de progesterona y comienza la menstruación. Si el óvulo es fertilizado, el trofoblasto comienza a secretar una hormona conocida como gonadotropina coriónica humana en la circulación materna, prolongando así la vida funcional del cuerpo lúteo. A partir de la segunda o tercera semana del embarazo, la placenta en desarrollo secreta estrógenos y progesterona en colaboración con las glándulas suprarrenales fetales y entonces el cuerpo lúteo ya no es esencial para que prosiga la gestación. La placenta continúa produciendo estrógenos y progesterona en gran cantidad hasta el momento del parto. Esta hormona ejerce una multiplicidad de acciones biológicas en sus tejidos blanco, previamente sensibilizados por los estrógenos.

La síntesis de la progesterona comienza con la conversión del colesterol a pregnenolona por el citocromo P 450. Una vez sintetizada la pregnenolona, ésta puede tomar dos rutas protagonizadas por enzimas diferentes:

1. La 3βHSD (3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa), que la convierte en progesterona.
2. La 17α-hidroxilasa (P450c17), que la convierte en 17α-hidroxi-pregnenolona.

Tanto la 3βHSD como la 17α-hidroxilasa están en el retículo endoplásmico, por lo que la pregnenolona debe salir de la mitocondria. La progesterona es segregada por las células de la granulosa y las luteales, por lo que la 3βHSD es la ruta dominante en estas células; en cambio, en las células de la teca interna, la ruta dominante es la síntesis de andrógenos mediante la actividad de la 17α-hidroxilasa.

El grupo hidroxilo de la pregnenolona en posición C3 precede del colesterol. Puede ser atacado en diferentes puntos de la síntesis de hormonas, pues la enzima que lo transforma, la 3p-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3pHSD), no es exigente en cuanto a sustrato. Una característica importante es que el sustrato debe salir de la mitocondria para encontrarse con la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa en el retículo endoplásmico. Este enzima cataliza la transformación de pregnenolona en progesterona, por deshidroge-

**Cuadro 1.** Gestágenos.

A. Estructuralmente relacionados con la progesterona			
17-α OH-progesterona		19-Norprogesterona (19-Norpregnano)	
Acetilados	No acetilados	Acetilados	No acetilados
Ac. Ciproterona Clormadinoma Megestrol Medroxiprogesterona Superlutina	Dydrogesterona Medrogestona	Nomegestrol Nestorona	Demegestone Primegestone Promegestona
B. Estructuralmente relacionados con la testosterona.			
1. Etilados		2. No etilados	
Estranos	18-Etilgonanos		
Noretindrona Noretinodrel Linestrenol Etinodiol Norgesterona Quigestanol Norgestrienon	Levonorgestrel Norgestrel Desogestrel Gestodeno Norgestimato	Dienogest Drospirenona	

nación del grupo hidroxilo y su conversión en grupo cetónico, e isomerización del doble enlace C5-C6 a C4-C5. El producto resultante, la progesterona, es una potente hormona ovárica y placentaria, imprescindible para mantener el embarazo, la cual es segregada en cantidades variables a lo largo del ciclo menstrual. La mayor parte de la progesterona sintetizada pasa a la sangre; una pequeña parte es oxidada en C17 para convertirse en andrógenos y estrógenos.

La pregnenolona se convierte en progesterona por dos actividades de una sola enzima, la 3βHSD: primero, se produce la oxidación del grupo hidroxilo en posición C3 de la pregnenolona; y, segundo, como consecuencia de la oxidación, se lleva a cabo la isomerización del doble enlace. La oxidación requiere la participación de NADH + H.

Si no se produce embarazo, el cuerpo lúteo involuiona, pero durante la lúteolisis aumenta el enzima 20αHSD, enzima que cataliza la conversión de la progesterona a su metabolito inactivo 20α-OH Progesterona (Figura 1).

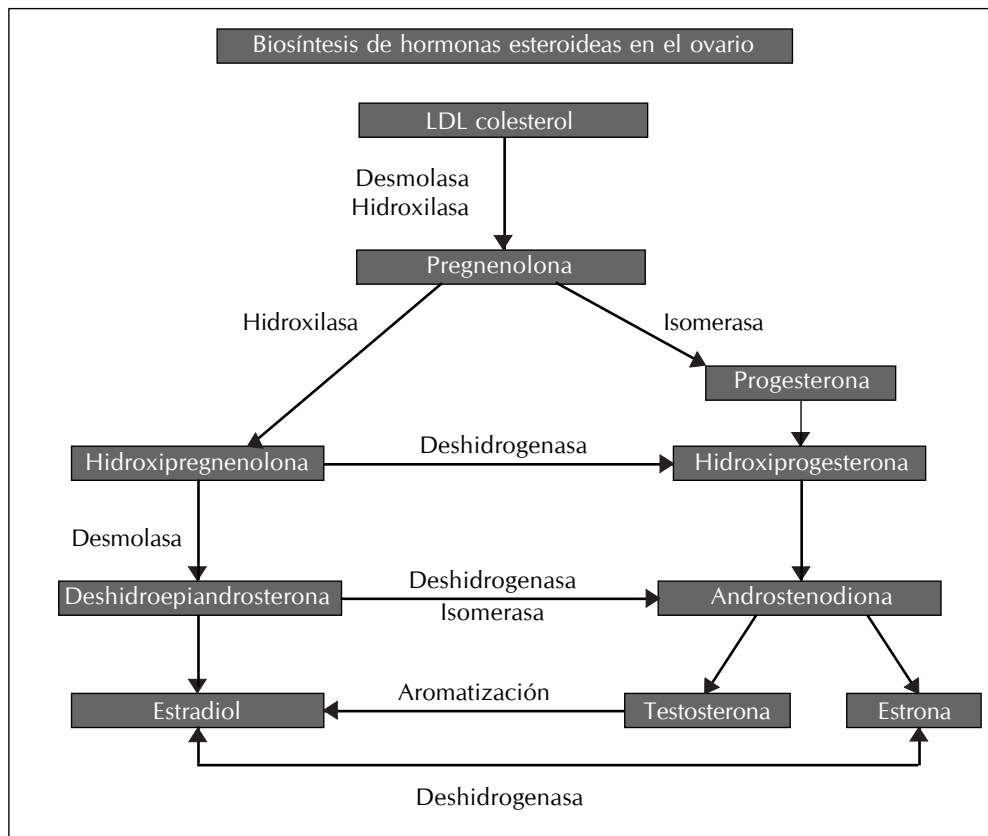
### MECANISMO DE ACCIÓN

La progesterona es una hormona natural que se une a receptores específicos para inducir efectos progesterona-

les específicos. Como resultado de esta unión la progesterona es capaz de interferir con los sitios de unión de otros esteroides. Por lo tanto, la hormona natural presenta actividad antiestrogénica, antiandrogénica y también anti-mineralocorticoide.

El mecanismo de acción es similar al de todos los esteroides a nivel celular. Para transporte por vía sanguínea se une a una globulina transportadora (SHBG) en receptores específicos de la célula blanco (se han descrito dos tipos de receptores: alfa y beta) y se acopla al receptor desencadenando un estímulo en el mecanismo de cascada de la fosforilación formando un complejo hormona-receptor (HR). Este HR activa los receptores nucleares de la adenilciclase nuclear, produciendo una defosforilación y traslocación a nivel nuclear, modificando las proteínas del ADN con activación de la ARN polimerasa, lo cual inicia el fenómeno de transcripción. El ADN activado por metilación desencadena la orden para que el ARN mensajero viaje hacia los ribosomas y produzca la respuesta deseada<sup>5,6</sup>

Las funciones de la progesterona se presentan en el cuadro 2.



**Figura 1.** Biosíntesis de hormonas esteroideas en el ovario. Modificado de González-Merio S. Producción hormonal de ovario.



## ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

### Absorción

Hay diferencias en la capacidad de absorción de todos los individuos, estas variaciones interpersonales podrían deberse a un porcentaje variable de absorción, aclaramiento y diferente distribución en el tejido graso.<sup>7</sup>

La administración oral de progesterona se encuentra limitada por su alta y rápida biotransformación y desactivación hepática que es mayor a 80%, por lo que desde su descubrimiento fue desechada esta vía para la práctica clínica y así la vía parenteral con una liberación sostenida y prolongada se puede considerar como óptima para esta hormona. Los esteroides 19 no poseen actividad adecuada por la vía oral porque el sustituyente etinil en C1 hace muy lento el metabolismo en el hígado.

La biodisponibilidad de la progesterona por vía oral se ha estimado en aproximadamente 25%, mejora notablemente si se trata de progesterona micronizada en combinación con un vehículo lipofílico.

La progesterona se absorbe diferente dependiente de las formas farmacéuticas disponibles (Cuadro 3).

También en su momento se probaron otras vías de administración como la sublingual y la rectal, se alcanzaron curvas de distribución muy semejantes a las obtenidas por

otras vías, pero actualmente no están disponibles para la práctica clínica.<sup>7</sup> La vía rectal fue muy incómoda para los pacientes y la vía sublingual alcanzó niveles plasmáticos muy rápido, pero requiere de varias dosis al día para mantener su efecto terapéutico.

Los resultados obtenidos de una investigación realizada sobre progesterona micronizada se muestran en el cuadro 4.<sup>7</sup>

La investigación para aumentar la biodisponibilidad de las hormonas esteroideas en animales, por vía oral, demostró que la reducción del tamaño de las partículas de progesterona por micronización aumentaba su disolución en el intestino e incrementaba los niveles plasmáticos de la progesterona. Se demostró que la progesterona micronizada en un transporte de lactato en cápsulas de gelatina incrementaba rápidamente los niveles plasmáticos de progesterona, la primera progesterona micronizada tenía partículas de un tamaño < 10 u, en una presentación de 100 mg en cada cápsula de gelatina y ácido araquidónico como vehículo solvente. La progesterona no se disuelve en agua, por lo que requiere diluirse en aceite y ser micronizada para mejorar su absorción.

Estudios realizados en humanos con progesterona natural en forma micronizada y con la adición de vehículos oleosos en la presentación han permitido una absorción y biodisponibilidad mayor de la progesterona.

**Cuadro 2.** Funciones de la progesterona.

Generales		Específicas	
Órgano	Función	Órgano	Función
SNC	Sueño. Mareo. Depresión, apetito T/tura < EEG Anestesia	Glándula mamaria	Acción sobre al acino.  Compite con el receptor de prolactina
Respiratorio	Aumento F.R.	Ovario	Meiosis oocito. > L. Folicular
Metabólico	> T3/T4 > LDL, > R. Insulina	Trompas	< Contractilidad > Glucosa
Renal	< Receptores aldosterona Efecto natriurético	Miometrio	Inhibición Contracción uterina. Resistencia a la oxitocina
Óseo	Sinergismo osteoblasto/osteoclasto	Endometrio	> Glucógeno > Vacuolización
Muscular	Aumento tono > contracción	Cérvix	> Moco < Cristalización
Piel	Efecto androgénico	Vagina	> Reepitelización
Tejido adiposo	> lípidos tejido		

## DISTRIBUCIÓN

La vida media de los diferentes componentes está determinada por su unión a las proteínas plasmáticas.

En plasma la progesterona se une a la albúmina y la globulina de unión a corticosteroides (CBG o transcortina), pero no muestra unión apreciable a la globulina de unión a esteroides sexuales (SHBG). Los compuestos 19-nor, como noretindrona y norgestrel y desogestrel, se unen a la SHBG y albúmina y tiene una vida media alrededor de 7 a 8 h para Noretisterona y de ms de 26 h para el levonorgestrel; en contraste, el acetato de ciproterona tiene una vida media de 48 h y el acetato de nomegestrol alrededor de 50 h;<sup>8</sup> los esteroides, como el acetato de medroxiprogesterona (MPA), se unen principalmente a la albúmina. La unión total a las proteínas plasmáticas es  $\geq 90\%$ , aunque la distribución de la unión a las diferentes proteínas es específica para el compuesto.

### Metabolismo

La vida media de la progesterona natural es de alrededor de 5 min, y la hormona que se metaboliza principalmente

**Cuadro 3.** Acción de la progesterona.

Presentación	
Absorción	
Tabletas	Absorción máxima de 1 a 4 h y desaparece a las 24 h La ingestión con los alimentos aumenta su absorción.
Intramuscular	La sustancia es oleosa, la concentración máxima se alcanza a las 12 h y desaparece a las 48 h.
Intramuscular de depósito	Su efecto puede durar durante 12 semanas.
Supositorios y cremas vaginales	Absorción máxima a las 4 h y desaparece a las 24 h.
Preparados para la piel (gel o cremas)	La cantidad que se absorbe es mínima.

**Cuadro 4.** Progesterona micronizada.

Dosis (mg)	200 mg
Pico máximo (Tmax)	2.6 $\pm$ 0.6 h
Pico de concentración (Cmax)	0.92 $\pm$ 0.38 ng/mL
Pico de Rango	0.5-1.3 ng/mL
AUC 0.8	3.93 ng*h/mL
Número	10

en el hígado (primer paso) a través del sistema citocromo P450 por hidroxilación oxidativa hasta generar metabolitos hidroxilados y sus conjugados, sulfato y glucoronido, que se eliminan en la orina y 20% en heces. Un metabolito urinario importante específico es el pregnanno-3 $\alpha$ ,20 $\alpha$ ,diol; su medición en orina y plasma se utiliza como un índice de la secreción de progesterona endógena. Los progestágenos sintéticos tienen vidas medias mucho más prolongadas, por ejemplo, de unas 7 h para la noretindrona, 16 h para el norgestrel, 12 h para el gestodeno y 24 h para el acetato de medroxiprogesterona. En tanto, se carece de detalles completos con respecto a las progestinas sintéticas, se cree que se metabolizan principalmente en el hígado y la eliminación, por lo general, se efectúa por medio de la orina, como conjugados y diferentes metabolitos polares.

La administración de progesterona por vía vaginal no requiere del metabolismo hepático. Se ha encontrado que también ocurre su biotransformación en riñón, cerebro, útero y piel.

En la figura 2 se observa la diferencia de concentración de los metabolitos dependiendo de la vía de administración.<sup>9</sup>

Hay evidencia de que la progesterona al menos administrada por vía intramuscular (17-hidroxicaproato progesterona) atraviesa la placenta, donde es transferida de la madre a la circulación fetal y es retenida por el tejido placentario. Después es biotransformada por el tejido placentario a un metabolito mayor que es el lipofílico, más polar que el compuesto inicial y que puede ser detectado en el tejido placentario, la circulación materna y fetal.<sup>10</sup>

### Eliminación

La mayor parte de la progesterona y sus metabolitos que han alcanzado la circulación general son excretados por los riñones, principalmente como metabolitos glucoronidos de pregnandiol y pregnandolona.

La segunda vía más importante es la biliar y las heces.

### Biodisponibilidad

Después de la administración de 100, 200 y 300 mg de progesterona oral en condiciones de ayuno, la concentración máxima en el plasma ( $C_{max}$ ) y el tiempo máximo de absorción ( $T_{max}$ ) fueron de 6.5  $\pm$  1.8, 13.4  $\pm$  3.6, y 32.2  $\pm$  7.8 ng/mL después de 2.7  $\pm$  1.0, 2.7  $\pm$  2.2 y 2.0  $\pm$  1.4, respectivamente. La absorción de la progesterona micronizada aumenta al doble en presencia de alimento. Sin embargo, concentraciones aceptables de progesterona fueron también observadas después de dosis pequeñas de progesterona (por ejemplo, 100 mg/día) administradas vía



vaginal, donde la  $C_{max}$  de 13.97 ng/mL pudo ser detectada dentro de las 3 h, en la mayoría de los casos, seguidas a la administración de 100 mg de progesterona por vía vaginal.

La correlación entre la dosis de progesterona y los niveles plasmáticos no han mostrado diferencia, en un estudio donde se compararon los valores del área bajo la curva (AUC) no se observaron diferencias significativas entre una dosis diaria de 200 vía oral y otra de 400 mg vía vaginal.

En el cuadro 5 se muestran los resultados de un estudio realizado por Lignieres, en el cual se obtuvieron los niveles de diferentes dosis (media  $\pm$  SD).<sup>11</sup>

En este estudio las concentraciones plasmáticas de progesterona encontradas fueron de  $4.7 \pm 0.8$  ng/mL después de la administración vaginal, y de  $1.5 \pm 0.2$  por vía oral de 100 mg de progesterona.<sup>12</sup>

Las concentraciones plasmáticas de progesterona regresan a valores normales dentro de las 6 h cuando es administrada por vía oral, mientras que los valores de progesterona se mantuvieron en niveles mayores que los basales cuando la administración fue vía vaginal.

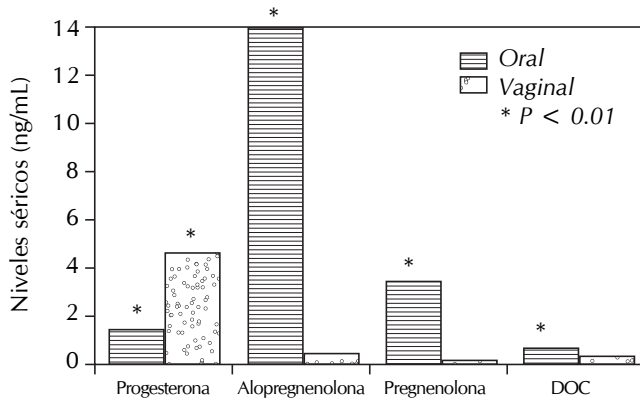
Los resultados muestran que la biodisponibilidad de la progesterona es mayor cuando se administra por vía vaginal comparada con la vía oral. Además, la progesterona natural vaginal alcanza concentraciones endometriales 14 veces más altas que la sérica después de su aplicación.<sup>12</sup>

La progesterona intramuscular en aceite produce altas concentraciones plasmáticas que son sostenidas por un periodo más largo. La biodisponibilidad de la progesterona oral es  $\sim 10\%$  de la progesterona IM.

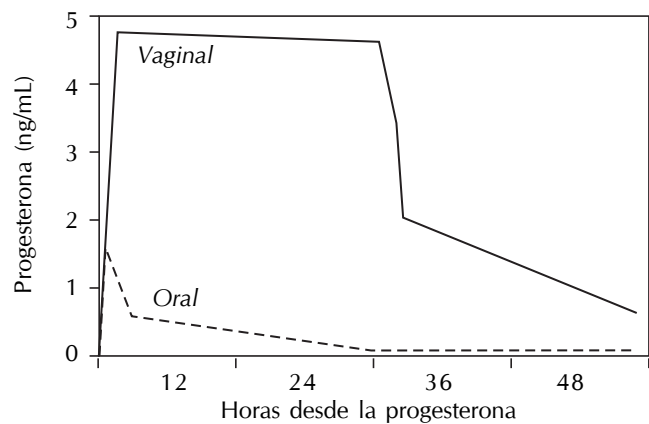
En la figura 3 se muestra la curva de distribución de la progesterona oral comparada con la vaginal.<sup>9</sup>

En la figura 4 se puede observar la diferencia entre los niveles séricos de la vía vaginal vs. la intramuscular.<sup>13</sup>

La administración de progesterona exógena no suprime la producción endógena de progesterona. Además su administración en el embarazo temprano no ha demostrado alteraciones en el desarrollo, en mujeres con antecedente de falla en la fase lutea. Por lo que se considera una terapia eficaz, segura y bien tolerada, sin efectos a largo plazo



**Figura 2.** Concentración de los metabolitos en dependencia de la vía de administración.



**Figura 3.** Curva de distribución de la progesterona oral vs. vaginal. Nahoul, et al. *Maturitas* 1993; 16: 185-202.

**Cuadro 5.** Niveles de diferentes dosis (media  $\pm$  SD).

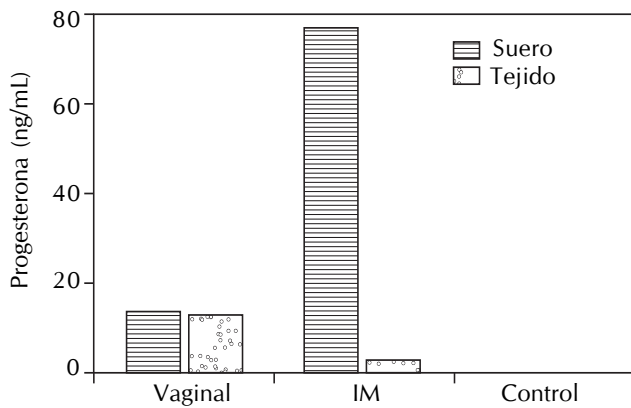
Variable	Dosis diaria		
	100 mg	200 mg	300 mg
AUC <sub>0-24</sub> (ng/mL/h)	46.9 $\pm$ 14.7	86.9 $\pm$ 44.7	148.4 $\pm$ 56.2
AUC (corregido)*	0.47 $\pm$ 0.15	0.43 $\pm$ 0.22	0.49 $\pm$ 0.19
C <sub>max</sub> (ng/mL)	10.2 $\pm$ 8.4	19.9 $\pm$ 20.8	49.8 $\pm$ 3.19
C <sub>max</sub> (corregido)*	0.10 $\pm$ 0.08	0.10 $\pm$ 0.10	0.17 $\pm$ 0.11
t <sub>max</sub> (h)	2.7 $\pm$ 1.0	2.2 $\pm$ 1.0	2.0 $\pm$ 1.36
Niveles promedios en plasma (ng/mL)	1.9 $\pm$ 0.6	3.6 $\pm$ 1.8	6.18 $\pm$ 2.3

AUC: área bajo la curva de la absorción de progesterona. C<sub>0-24</sub>: concentración máxima sérica de progesterona. t max: tiempo Cmax. \*Normalizado.

**Cuadro 6.** Bioequivalencias.

Medroxiprogesterona 2.5 mg  
 Medroxiprogesterona 5 mg  
 Medroxiprogesterona 10 mg  
 Medroxiprogesterona 50 mg  
 Progesterona oleosa parenteral 100 mg

Progesterona micronizada 100 mg (1 cáp)  
 Progesterona micronizada 200 mg (2 cáp)  
 Progesterona micronizada 300 mg (3 cáp)  
 Progesterona micronizada 400 mg (4 cáp)  
 Progesterona micronizada 400 mg (4 cáp)



**Figura 4.** Diferencia entre los niveles séricos de la vía vaginal vs. intramuscular. Miles, et al. *Fertil Steril* 1994; 62; 485-90.

sobre los hijos de las madres tratadas con progestinas para prevenir el parto pretérmino.<sup>14</sup>

La dosis terapéutica utilizada en la mujer es 50 veces inferior a la dosis tóxica (toxicidad aguda), por lo tanto, para alcanzar la dosis tóxica deberían ingerirse 150 cápsulas de 100 mg (1,500 mg). La bioequivalencia de la progesterona según su compuesto en relación con la progesterona micronizada se representa en el cuadro 6. Estos efectos son reversibles y desaparecen con la supresión del medicamento.

**REFERENCIAS**

1. Trunk A. Biochemistry in wartime: the life and lessons of Adolf Butenandt 1936-1946. *Minerva* 2006; 285-306.
2. Borling NE. The excretion of pregnandiol in the urine in threatened abortion. *Acta Endocrinol* 22: 49-54.
3. NAMS. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause J N Am Menopause Society* 2010; 17(2): 242-55.
4. King RJ, Whitehead MI. Assessment of the potency of orally administered progestins in women. *Fertil and Steril* 1986; 46: 1062-6.

5. Daniel AR, Gaviglio AL, Czaplicki LM, et al. The progesterone receptor hinge region regulates the kinetics of transcriptional responses through acetylation, phosphorylation, and nuclear retention. *Mol Endocrinol* 2010; 24(11): 2126-38.
6. Rekawiecki R, Kotwika KJ. Nuclear progesterone receptor isoforms and their functions in the female reproductive tract. *Pol J Vterin Scien* 2011; 14(1): 149-58.
7. Benitez R, Campodonico I, Roos A, et al. Disponibilidad y absorción de progesterona micronizada por vía oral en mujeres fértiles, con dosis única diaria. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2001; 66(4): 255-61.
8. Sitruk-Ware R. Progestogens in hormonal replacement therapy: new molecules, risks, and benefits. *Menopause* 2002; 9(1): 6-15.
9. Nahoul K, et al. Profiles of plasma estrogens, progesterone and their metabolites after oral or vaginal administration or estradiol or progesterone. *Maturitas* 1993; 16; 185-202.
10. Hemauer SJ, Yan R, Patrikeeva SL, et al. Transplacental transfer and metabolism of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 169.e1-169.e5.
11. Lignieres B. Orla micronized progesterone. *Clin Therapeut* 1999; 21: 41-60.
12. Ransom CE, Murtha AP. Progesterone for preterm birth prevention. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2012; 39: 1-16.
13. Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, et al. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil Steril* 1994; 62(3): 485-90.
14. How HY, Sibai BM. Progesterone for the prevention of preterm birth: indications, when to initiate, efficacy and safety. *Therapeutics and Clinica Risk Management* 2009; 5: 55-64.

**Solicitud de sobretiros:**

Dra. Bernardett Orizaba-Chávez  
 Hospital Juárez de México  
 Av. Instituto Politécnico Nacional, Núm. 5160  
 Col. Magdalena de las Salinas  
 Del. Gustavo A. Madero  
 C.P. 07760, México D.F.  
 Correo electrónico:  
 bernardett5@yahoo.com.mx