

Boletín Farmacológico

Volumen 4, Número 1 / Marzo 2013

Progesterona, primer fármaco aprobado para prevenir el parto pretérmino. Certezas e incertidumbres

Dra. Stephanie Viroga

El parto de pretérmino, definido como el nacimiento de un niño antes de las 37 semanas de gestación, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal en países en vías de desarrollo y desarrollados. Se asocia con 70% de las muertes neonatales y con 75% de la morbilidad neonatal severa, así como con morbilidad a largo plazo. Además, se estima que 99% de las muertes neonatales en todo el mundo ocurren en países de ingresos bajos y medios con partos de pretérmino. En éstos, el parto de pretérmino determina 28% de aquellas muertes(1-5) En Uruguay nacen cerca de 47.000 niños cada año, de los cuales 4.500 son prematuros. (6)

En febrero de 2011 la Food and Drug (FDA) aprobó el primer fármaco para prevenir el parto prematuro, progesterona (17 alfa hidroxiprogesterona) por vía intramuscular(7) Es una hormona producida por el cuerpo lúteo, esencial para el mantenimiento del embarazo, de ahí su nombre (pro-a favor, gest-gestación, on-estructura cetónica). La hipótesis de los beneficios de esta hormona surge por el efecto antagónico que se observó con la administración de antagonistas de los receptores de progesterona, que determina acortamiento del cuello uterino y desencadena el parto.

Si bien los beneficios de la progesterona han sido demostrados en estudios clínicos, no se conoce exactamente el mecanismo de acción para disminuir el riesgo de parto pretérmino. Se plantean diferentes sitios de acción en el complejo feto ovular, por ejemplo a nivel del miometrio, por regulación receptores estrogénicos, de oxitocina, disminución del calcio citoplasmático, regulación de la formación uniones gap; a nivel de la placenta, menor concentración de hormona liberadora de corticotropina; en el líquido amniótico, mayor liberación de Inhibidor de fosfolipasa A2, y a nivel de las membranas ovulares la inhibición de la apoptosis. (8,9)

La evidencia ha demostrado resultados positivos en disminuir el riesgo de parto pretérmino. La evidencia se divide según los diferentes factores de riesgo conocidos para el parto pretérmino, principalmente dos: parto de pretérmino previo y cuello uterino acortado.

La evidencia en pacientes con parto pretérmino surge con el trabajo de Jhonson y colaboradores en 1975, (10) y es seguido en 2003 por Meis y colaboradores, (11) siendo uno de los trabajos de mayor importancia en el tema. Se trata de un ensayo clínico controlado (ECC) multi-céntrico que randomizó pacientes con pretérmino previo cursando entre 15-20 semanas de edad gestacional (EG) a recibir 17 hidroxiprogesterona o placebo, y mostró disminución del riesgo de nacimiento antes de las 37 semanas (RR 0,66; IC 95% 0,48-0,93). Da Fonseca en 2003 (12) en su trabajo de 150 pacientes con riesgo de pretérmino incluyó pacientes con pretérmino previo, randomizadas a recibir pesarios intra-vaginales de 100 mg de progesterona desde las 24 a 34 semanas versus placebo, evidenciando también una disminución del riesgo antes de las 37 semanas del 45%. Un ECC multicéntrico de 2007, de O'Brien y colaboradores, (13) no mostró diferencias significativas en el riesgo de nacimiento antes de las 32 semanas en pacientes con progesterona en gel intra-vaginal. En el mismo año se publica un meta-análisis del grupo Cochrane (14) de estos 4 trabajos que concluye que existe menor riesgo de parto antes de las 34 semanas en pacientes tratadas con progesterona (RR 0,15; IC 95% 0,04-0,64), sin diferencias estadísticamente significativas en muerte perinatal ni en alteraciones del neuro-desarrollo posteriores.

En relación al cuello uterino acortado, Fonseca y colaboradores en 2007 (15) realizan medición de cuello uterino a 25.000 pacientes embarazadas, y aquellas con un cuello menor 15 mm (2%) se randomizaron a recibir progesterona micronizada intra-vaginal 200 mg por noche versus placebo desde la semana 24 a las 34 semanas. Este trabajo evidenció una reducción del riesgo de 44% de parto antes de las 34 semanas. En el año 2011, Hassan y colaboradores (16) publican un ECC multicéntrico, en el cual pacientes cursando gestación única de 19 - 23 semanas con cuello uterino entre 10-20 mm (2,3% de 30.000 pacientes) fueron randomizadas a recibir progesterona en gel vaginal y se mostró una reducción del riesgo de prematuridad de 45% con un número necesario a tratar (NNT) de 14. En 2012 fue publicado un meta-análisis, de Romero y colaboradores, (17) de ECC en pacientes asintomáticas con cuello < 25 mm, valorando la eficacia de progesterona vaginal. Este trabajo evidenció una reducción del riesgo de parto antes de las 33 semanas de 42%, con un NNT de 11. No existe evidencia concluyente en otros factores de riesgo de prematuridad como rotura prematura de membranas, fibronectina positiva, o embarazo múltiple. (18,19,20)

Si bien existe evidencia de buena calidad de los beneficios de la progesterona en disminuir el riesgo de parto pretérmino, debemos destacar algunas limitantes metodológicas, como pocos trabajos y n de pacientes relativamente pequeños. La variable utilizada en los trabajos es el parto previo a las 33,34 o 37 semanas de edad gestacional, y no existen aún trabajos que demuestren disminución de la morbimortalidad neonatal.

Además de las limitantes metodológicas existen otras incertidumbres en el uso de la progesterona. Entre los más importantes se destaca el perfil de seguridad, ya que no se conocen aun sus efectos adversos, principalmente feto-neonatales. Existe escasa evidencia sobre este tema y con un corto período de seguimiento, por ejemplo un trabajo de seguimiento con ecografía doppler en estos fetos, que demuestra una posible vasodilatación fetal, pero sin alteraciones en salud neonatal con un seguimiento a 48 meses. (21)

Otra incertidumbre, es la vía de administración y la forma farmacéutica, dado la heterogeneidad de la misma entre los diferentes ECC. La progesterona puede administrarse por vía intravaginal en forma de comprimidos, supositorios y gel, por vía intramuscular y por vía oral. La vía intravaginal ha demostrado eficacia en pacientes con cuello uterino acortado, mientras que la intramuscular en pacientes con pretérmino previo, mientras que la vía oral ha sido poco estudiado no mostrando diferencias significativas. Estas diferencias en la evidencia conllevan a las indicaciones aprobadas, siendo la única aprobada la forma de administración intramuscular para aquellas pacientes con pretérmino previo. Llama la atención la no aprobación de las formas intravaginales para pacientes con cuello uterino acortado, que presenta evidencia de similar calidad. La FDA en febrero de este año rechazó la solicitud de aprobación de progesterona gel para esta indicación, dado la escasa evidencia de esta forma farmacéutica. A esto se suma que aun no se conoce la dosis adecuada, dada la variedad en los diferentes trabajos, que va desde 25 mg a 1000 mg al día.

Otro punto a discutir con la evidencia disponible es el screening universal de la longitud del cuello uterino como predictor de riesgo de prematuridad, situación aún no pautada. La medición universal del cérvix uterino puede considerarse un buen método de screening dado que se trata de una patología frecuente, claramente definida, con una fase asintomática, con una técnica descrita segura y aceptable, donde es posible la intervención precoz, pero se discute su implementación por diferentes puntos. En primer lugar no existen ECC que comparen screening con progesterona versus no screening, sumado a que es posible detectar un porcentaje de pacientes clínicamente, y al riesgo y costo de tratar falsos positivos. Se discute también su pauta como medida universal dada la existencia de áreas de difícil acceso ecográfico. En cuanto a costos, existen 2 estudios de costo efectividad, que concluyen que el screening universal del largo del cuello seguido de la administración vaginal de progesterona es costo-efectivo. Sin embargo existen múltiples publicaciones sobre el injustificado aumento de los costos de salud en Estados Unidos luego de la aprobación de Makena® (17 alfa hidroxiprogestero) (22)

Todas estas controversias han llevado que no exista consenso entre las recomendaciones internacionales. En la tabla se resumen las recomendaciones de 2 sociedades científicas de gran prestigio internacional.

	Pretérmino Previo	Cuello Uterino acortado
Sociedad Canadiense de Obstetricia y Ginecología (23)	Debe ser aconsejada y se le debe ofrecer	Debe ser aconsejada y se le debe ofrecer (cuello < 15mm)
Sociedad de medicina materno fetal (Colegio Americano de Obstericia y Ginecología) (24)	17 hidroxiprogesterona 250 mg intramuscular semanal, inicio entre las 16-20 semanas, hasta las 36 semanas	Cuello ≤ 20 mm en ≤24 semanas: progesterona vaginal (gel 90mgrs o supositorios 200 mg)

La situación en nuestro país es también compleja, y no se cuenta actualmente con un protocolo de uso, que sería de gran importancia. A lo complejo de la creación de guías de práctica clínica basadas en la evidencia, se suma la situación actual de la disponibilidad de progesterona: por un lado no todas las maternidades disponen de progesterona en su vademécum, y además en nuestro país no se dispone de la única forma de progesterona aprobada para esta indicación (intramuscular).

A pesar de ello, sería necesario que se realizaran recomendaciones sobre su uso, y lograr protocolizarlo, dado que existe suficiente evidencia sobre sus beneficios. Esto no solo permitiría hacer un uso mas racional de este medicamento (explicitando las mejores situaciones para usarla según la mejor evidencia disponible), sino que sería posible evaluar la efectividad en nuestra población y poder hacer una vigilancia mas sistematizada de sus posibles efectos adversos.

La administración de progesterona para reducir la prematurez es un paso importante en la prevención de la misma, pero como mencionan varios autores sobre este tema “no es la panacea...., previene solo un tercio de los pretérminos recurrentes y su beneficio a largo plazo no es claro aún”

Bibliografía

1. Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *BJOG* 2003 Apr;110 Suppl 20:3-7.
2. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002 Nov;100(5 Pt 1):1020-37.
3. Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL. Infection and preterm birth. *Am J Perinatol* 2000;17(7):357-65.
4. Buekens P, Klebanoff M. Preterm birth research: from disillusion to the search for new mechanisms. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001 Jul;15 Suppl 2:159-61.
5. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005 Mar 5;365(9462):891-900.
6. http://www.fundacionalvarezcaldeyrobarcia.org.uy/prematurez_cifras.html
7. Statement on Makena . Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; March 30, 2011. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm249025.htm>
8. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev.* 2000;21:514-550.
9. Csapo AI, Pulkkinen M. Indispensability of the human corpus luteum in the maintenance of early pregnancy. Luteectomy evidence. *Obstet Gynecol Surv.* 1978;33:69-81.
10. Johnson JW, Austin KL, Jones GS, et al. Efficacy of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. *N Engl J Med.* 1975;293:675-680
11. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alphahydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med.* 2003;348:2379-2385.

12. Da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:419-424.
13. O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:687-696.
14. Dodd JM, Flenady VJ, Cincotta R, Crowther CA. Progesterone for the prevention of preterm birth: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2008;112:127-134
15. Fonseca EB, Celik E, Parra M, et al; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007;357:462-469.
16. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, et al; for the PREGNANT Trial. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:18-31.
17. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:124.
18. Briery CM, Veillon EW, Klauser CK, et al. Women with preterm premature rupture of the membranes do not benefit from weekly progesterone. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204:54.e1-e5.
19. Keeler SM, Kiefer D, Rochon M, et al. A randomized trial of cerclage vs. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate for treatment of short cervix. *J Perinat Med.* 2009;37:473-479.
20. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, et al; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med.* 2007;357:454-461.

21. Barda G., Ben-haroush A., Barkat J., Malinger G., Luria O., Golan A., et al. Effect of vaginal progesterone, administered to prevent preterm birth, on impedance to blood flow in fetal and uterine circulation *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 743–748
22. Cohen A., Copel J., Macones G., Menard K., Riley L. , Saade G. Unjustified Increase in Cost of Care Resulting From U.S. Food and Drug Administration Approval of Makena (17-Hydroxyprogesterone Caproate) (*Obstet Gynecol* 2011;117:1408–12)
23. Farine D., Mundle W., Dodd J. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada The Use of Progesterone for Prevention of Preterm Birth No. 202, January 2008 *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(1):67–71
24. Berghella, V., The Society for Maternal-Fetal Medicine: Publications Committee, Progesterone and Preterm Birth Prevention: Translating Clinical Trials Data into Clinical Practice, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2012), 10.1016/j.ajog.2012.03.010