

**INFORME TÉCNICO N° 008 - 2016 DIGEMID-DAUS-SEMTS/MINSA****I. Datos de la solicitud**

<b>Medicamento solicitado:</b>	Progesterona 200 mg tabletas
<b>Indicación específica:</b>	Infertilidad
<b>Institución que lo solicita:</b>	Hospital San Bartolomé
<b>Número de casos anuales:</b>	140 casos anuales

**II. Datos del medicamento**

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Progesterona
<b>Formulación</b>	Progesterona 200 mg tabletas
<b>Alternativas en el PNUME<sup>1</sup>:</b>	Progesterona 100 mg tabletas
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>2</sup>:</b>	Progesterona 200 mg cápsula blanda: 12 Registros Progesterona 100 mg cápsula blanda: 09 Registros

**III. Estrategia de búsqueda de información****PREGUNTA DE EVALUACIÓN:**

¿Para el apoyo de la fase lútea en la técnica de reproducción asistida, el uso de 2 tabletas diarias de progesterona de 200 mg es más efectivo que usar 3 tabletas diarias de progesterona de 100 mg?

**METODOLOGÍA UTILIZADA:**

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

<sup>1</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015.

<sup>2</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Septiembre 2016.

#### **IV. Información que soporta la relevancia para la salud pública**

##### **Indicación/condición clínica**

La infertilidad es una enfermedad del sistema reproductivo definida como la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales no protegidas, la infertilidad si bien es cierto no ocasiona la muerte de los individuos, sí ocasiona por lo general situaciones que podrían establecerse como carentes de bienestar psicológico y social, por lo que debería ser incluida en la lista de enfermedades de interés desde el enfoque preventivo de salud pública.<sup>3</sup> Los factores que afectan la fertilidad son:<sup>4</sup>

- Edad: después de los 30 años la fertilidad de la mujer decae en forma significativa, viéndose afectada en un tercio de las mujeres mayores de 35 años. Se supone que esto se debería a una sumatoria de factores tales como: envejecimiento de los ovocitos, ciclos anovulatorios, procesos inflamatorios pelvianos, endometriosis, presencia de miomas o adenomiosis uterinos, y al aumento de abortos espontáneos en el primer trimestre. En el hombre, también después de los treinta años, disminuye la fertilidad.
- Frecuencia de las relaciones sexuales: está comprobado que las parejas con mayor frecuencia de relaciones sexuales presentan más embarazos.
- Factores ambientales: el calor excesivo en el área del escroto afecta la espermatogénesis, esto en el caso de choferes, obesos y hombres que usan ropa muy ajustada. También afecta la exposición laboral a sustancias como el zinc, cobre o mercurio, el consumo de tabaco, drogas, el ejercicio físico exagerado, estados tensionales y deficiencias nutritivas (anorexia).
- Factores patológicos: son atribuibles tanto al hombre como a la mujer, o a ambos, asociándose frecuentemente más de un factor.

##### **Epidemiología**

No se puede decir con certeza que la tasa de la infertilidad ha aumentado o aumentará en el Perú, dado que no se tiene un registro nacional en el que se pueda apreciar el número o la tendencia. Algunos sucesos podrían decirnos que sí, como las tendencias en otros países cercanos (Brasil y Argentina)<sup>5</sup>.

En el mundo la infertilidad afecta hasta un 15% de las parejas en edad reproductiva. A nivel mundial se puede atribuir el 38% de la infertilidad a enfermedades de transmisión sexual anterior (cuando no son curados adecuadamente). Después de un episodio de una enfermedad pélvica inflamatoria hay una probabilidad del 15% de infertilidad, luego de un segundo episodio de una enfermedad pélvica inflamatoria ésta asciende a un 38% y después de un tercer episodio llega casi al 75%. La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que el aborto inseguro causa hasta 5 millones de hospitalizaciones anuales a nivel mundial, y es responsable de aproximadamente un 13% de las muertes maternas y causa infertilidad secundaria en cerca de 24 millones de mujeres<sup>6</sup>.

##### **Funciones de la progesterona natural:<sup>7</sup>**

- La progesterona promueve cambios secretores en el útero. La función más importante de la progesterona es, con gran diferencia, la promoción de la capacidad secretora del endometrio uterino durante la segunda mitad del ciclo sexual femenino mensual, preparando así el útero para la implantación del óvulo fecundado. Además

<sup>3</sup> Roa-Meggo Y. La infertilidad como problema de salud pública en el Perú. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. [En línea]. [Fecha de consulta: septiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v58n2/a03v58n2.pdf>

<sup>4</sup> Hospital clínico José Joaquín Aguirre. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Estudio de la pareja infértil. [En línea]. [Fecha de consulta: septiembre 2016]. URL disponible en: [http://www.vitalibros.cl/catalogo\\_web/colecciones/600/610/616/pareja.pdf](http://www.vitalibros.cl/catalogo_web/colecciones/600/610/616/pareja.pdf).

<sup>5</sup> Roa-Meggo Y. La infertilidad como problema de salud pública en el Perú. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. [En línea]. [Fecha de consulta: septiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v58n2/a03v58n2.pdf>

<sup>6</sup> Luna F. Infertilidad en Latinoamérica. En busca de un nuevo modelo. Revista de Bioética y Derecho, núm. 28, mayo 2013, p. 33-47

<sup>7</sup> Hall J. Gyton A. Tratado de la fisiología médica 12 Ed. España Editorial Elsevier España 2011.

de este efecto sobre el endometrio, la progesterona reduce la frecuencia e intensidad de las contracciones uterinas, ayudando así a evitar la expulsión del óvulo implantado.

- Efecto de la progesterona sobre las trompas de Falopio. La progesterona también promueve la secreción en el revestimiento mucoso de las trompas de Falopio. Estas secreciones son necesarias para la nutrición del óvulo fecundado, que se divide a medida que recorre la trompa de Falopio antes de la implantación.
- La progesterona favorece el desarrollo de las mamas. La progesterona estimula asimismo el desarrollo de los lobulillos y los alveolos mamarios haciendo que las células alveolares proliferen, aumenten de tamaño y adquieran carácter secretor. Sin embargo, la progesterona no hace que los alveolos secreten realmente leche, debido a que, esta secreción sólo ocurre cuando la mama preparada recibe una estimulación adicional por la prolactina adenohipofisiaria. La progesterona contribuye a incrementar el tamaño de las mamas. Parte de ello se debe al desarrollo secretor de los lóbulos y alveolos, pero parte es también el resultado de un aumento de líquido presente en el tejido.

### Deficiencia de la fase lútea:<sup>8</sup>

La deficiencia de la fase lútea es una condición de la exposición insuficiente de progesterona para mantener un endometrio secretor normal que permita la implantación del embrión y crecimiento normal. Esta condición fue descrita por Georgina Seegar Jones en 1949. La deficiencia de la fase lútea a veces se manifiesta clínicamente por una fase lútea acortada que dura menos de 9 días, desde el día de la ovulación hasta la menstruación. La deficiencia de la fase lútea ha sido implicada como causa de sangrado menstrual irregular, infertilidad y pérdida recurrente del embarazo.

## V. Tratamiento

### SUMARIOS

- MICROMEDEX<sup>9</sup>

**Mecanismo de acción:** La progesterona es un esteroide de origen natural que transforma el endometrio proliferativo en un endometrio secretor. Suprime la secreción de las gonadotropinas de la pituitaria que inhibe la maduración folicular y la ovulación.

### **Lugar en la terapia:**

- El gel de progesterona está indicado para la suplementación o el reemplazo en mujeres infértiles deficientes de progesterona durante la terapia por tecnología de reproducción asistida.
- El inserto vaginal de progesterona está indicado para apoyar la implantación del embrión y el embarazo temprano por la suplementación de la función del cuerpo lúteo como parte del tratamiento por tecnología de reproducción asistida en mujeres infértiles, con eficacia en mujeres hasta 35 años de edad y en mujeres mayores es desconocido su eficacia.
- La progesterona se usa como un anticonceptivo en forma de un dispositivo intrauterino. También se utiliza para inducir periodos menstruales normales en

<sup>8</sup> Mesen T, Young S. Progesterone and the Luteal Phase: A requisite to reproduction. *Obstetrics and Gynecology Clinics on North America*. Volumen 42 March 2015 pages 135-151.

<sup>9</sup> Micromedex Drug Summary Information. PROGESTERONE. Micromedex® (versión 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: Septiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>

mujeres con amenorrea. La progesterona en forma de supositorios vaginales se ha utilizado con cierto éxito en el tratamiento de insuficiencia luteínica, aborto involuntario recurrente y en mujeres que intentan concebir. La progesterona no ha demostrado de manera concluyente que sea de utilidad terapéutica en la prevención del parto prematuro, y en vista de la posible teratogenicidad, el uso en esta indicación debe ser llevado a cabo con extrema precaución. La progesterona también se utiliza como complemento de la terapia de estrógeno después de la menopausia en mujeres con útero intacto para prevenir la hiperplasia endometrial

#### **Dosificación y Administración en Tecnología de reproducción asistida:**

- Gel de progesterona al 8%, 90 mg una vez al día se administra por la vía vaginal en mujeres que requieren la administración de suplementos de progesterona. En mujeres con falla ovárica parcial o completa que requieren el reemplazo de progesterona, se administrará una dosis de 90 mg dos veces al día.
- Un aumento deseado de la dosis a partir de gel al 4% sólo se puede lograr mediante el uso de gel al 8%, en lugar de aumentar el volumen del gel al 4%.
- Administrar progesterona en la forma farmacéutica inserto vaginal de 100 mg por vía vaginal, 2 a 3 veces al día a partir del día después de la recuperación de los oocitos y se continua hasta un total de 10 semanas en mujeres sometidas a tratamiento de Tecnología Reproductiva Asistida para la infertilidad.

#### - UPTODATE<sup>10</sup>

Una vez que se identifica la causa de la infertilidad, la terapia se dirige a corregir etiologías reversibles. También se aconseja a la pareja modificaciones del estilo de vida para mejorar la fertilidad, tales como dejar de fumar, reducir el exceso de cafeína y el consumo de alcohol, y la frecuencia apropiada del coito

Los pacientes deben participar en las opciones de tratamiento de fertilidad, la cuales incluyen cuatro factores principales:

- Eficacia (ejemplo: tasa de nacidos vivos)
- Carga del tratamiento (ejemplo: frecuencia de inyecciones y visitas al consultorio)
- Seguridad (ejemplo: riesgo de hiperestimulación ovárica y la gestación múltiple).
- Costos financieros.

La Organización Mundial de la Salud clasifica los trastornos ovulatorios en tres grupos

- Grupo 1: la insuficiencia hipotálamo-hipofisiaria o hipogonadismo hipogonadotrófico, que representa el 10% de los trastornos ovulatorios.
- Grupo 2: la disfunción hipotálamo-hipofisiaria o eugonadotrófico, el cual representa el 85% de los trastornos ovulatorios.
- Grupo 3: insuficiencia ovárica o hipogonadismo hipergonadotrófico que representa el 4% a 5% de los trastornos ovulatorios.

Los agentes de inducción de la ovulación que se utilizan son:

- Clomifeno
- Inhibidores de la aromatasas (letrozol)
- Terapia con gonadotropinas

<sup>10</sup> Kuohung W. Hornstein M. Overview of treatment of female infertility. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: septiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

Otros agentes utilizados son:

- Metformina
- Tamoxifeno
- Cirugía laparoscópica
- Agonistas de la dopamina
- Tecnologías de reproducción asistida

- DYNAMED<sup>11</sup>

Fertilización in vitro

- Considerar el uso de progesterona para el apoyo de la fase lútea después del tratamiento de la fecundación in vitro.
- El soporte de la fase lútea con progesterona tras inducción de la ovulación con gonadotropinas puede aumentar la probabilidad de embarazo.
- La tasa de embarazo es significativamente más alta en pacientes que usaron progesterona a partir del día o días después de la recogida de los ovocitos en comparación a los pacientes que utilizaron progesterona días antes de la recogida de los ovocitos (OR 1.87, IC 95% 1,13-3,08).
- El soporte de la fase lútea con progesterona vaginal en gel se asocia con tasas de embarazo similares en comparación con otras formas farmacéuticas de progesterona de uso vaginal.

- MARTINDALE<sup>12</sup>

En las técnicas de reproducción asistida, las dosis de progesterona varían ampliamente, dependiendo de la preparación. En general un curso de tratamiento generalmente se inicia poco después de la recuperación de los ovocitos o la transferencia de embriones, y se continúa por aproximadamente 12 semanas si se confirma el embarazo (aunque algunas preparaciones están autorizadas para ser usadas en poco tiempo, como hasta 30 días). Las dosis de 25 mg al día pueden ser administrados por inyección subcutánea o intramuscular; también se han utilizado dosis diarias intramusculares más altas de hasta 200 mg. El gel vaginal se puede usar en una dosis de 90 mg al día, que puede aumentarse a 90 mg dos veces al día en mujeres con insuficiencia ovárica. Los comprimidos vaginales que contiene progesterona micronizada 100 mg se puede administrar 2 o 3 veces al día. Algunas cápsulas blandas que contienen progesterona micronizada también pueden ser adecuados para su uso intravaginal en dosis de 400 a 600 mg al día, divididas en 2 o 3 dosis.

- AHFS<sup>13</sup>

El Formulario Tratamiento de Tecnología de Reproducción Asistida.

El Formulario de los Servicios de los Hospitales Americanos (AHFS) señala que cuando la progesterona se utiliza como gel vaginal de progesterona como parte de una tecnología de reproducción asistida, requieren progesterona de suplementación,

<sup>11</sup> DynaMed powered by EBSCOhost® Treatment of Infertility in women [En línea]. [Fecha de consulta: septiembre 2016]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

<sup>12</sup> Martindale: The Complete Drug Reference. Progesterone. Medicine Complete [En línea]. [Fecha de consulta: septiembre 2016]. URL disponible en: <https://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/9098-x.htm>

<sup>13</sup> AHFS Drugs Information: The Complete Drug Reference. Progesterone. Medicine Complete [En línea]. [Fecha de consulta: septiembre 2016]. URL disponible en: <https://www.medicinescomplete.com/mc/>

contenido en un aplicador precargado de progesterona gel vaginal al 8% (aproximadamente 1.125 g de gel contiene 90 mg de progesterona) el cual debe ser insertado por vía intravaginal una vez al día. Cuando la progesterona se utiliza como gel vaginal en mujeres con insuficiencia ovárica parcial o completa, requieren progesterona de reemplazo, el contenido de un aplicador precargado de progesterona gel vaginal al 8% (aproximadamente 1.125 g de gel contiene 90 mg de progesterona), se debe insertar dos veces al día. Si se produce un embarazo, el tratamiento con progesterona en gel se puede continuar hasta que se alcance la autonomía de la placenta, hasta 10-12 semanas.

Cuando la progesterona se utiliza como inserciones vaginales como parte de un régimen de tratamiento de una tecnología de reproducción asistida, en mujeres menores de 35 años de edad, se utiliza un inserto vaginal que contiene 100 mg de progesterona por vía intravaginal 2 o 3 veces al día, a partir de la recuperación de los ovocitos. Se puede continuar con el tratamiento hasta la semana 10. No se ha establecido la dosis apropiada para las mujeres de 35 años de edad o mayores.

### GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (Internacional)

- **ESPAÑA (2015)**<sup>14</sup>. En la guía de reproducción humana asistida en el Sistema Sanitario Público de Andalucía, sobre los tipos de inseminación y utilización de fármacos inductores de la ovulación señala lo siguiente:
  - Se recomienda la realización de inseminación artificial conyugal intrauterina frente a otras formas de inseminación, con nivel de evidencia I.
  - También existe nivel de evidencia I para recomendar en la inseminación artificial conyugal el ciclo estimulado frente al ciclo natural y para la utilización de gonadotrofinas en la estimulación de la ovulación, si bien esto debe valorarse dado el riesgo de gestación múltiple que conlleva el ciclo estimulado.
  - Para inducir la ovulación se suele utilizar la hormona gonadotropina coriónica (HCG). Con respecto al refuerzo de la fase lútea con progesterona natural, falta evidencia para recomendar o desaconsejar su administración.
  - Para minimizar el riesgo de desarrollar gestaciones múltiples, se recomienda cancelar si hay 4 folículos mayores de 16 mm, o transformar en ciclo de la fertilización in vitro - Microinyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (FIV-ICSI).
- **CHILE (2015)**<sup>15</sup>. La Guía para el estudio y tratamiento de la infertilidad del Programa Nacional Salud de la Mujer, indica sobre la suplementación de fase lútea lo siguiente: Esta se realiza fundamentalmente con progesterona y está indicada en la estimación ovárica controlada para baja complejidad. Se recomienda 200 a 400 mg de progesterona natural vía vaginal, dado los menores efectos secundarios en comparación con la vía oral.
- **BRASIL**<sup>16</sup>. La guía de Práctica Clínica para el abordaje de la infertilidad conyugal de la Sociedad Brasileña de Reproducción Humana, sobre el soporte de la fase lútea en la inseminación intrauterina señala:

<sup>14</sup> Servicio Andaluz de Salud. Guía de reproducción asistida en el sistema sanitario público de Andalucía. España [en línea]. 2015 [Fecha de consulta: octubre 2016]. URL disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/>

<sup>15</sup> Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. Guía para el Estudio y Tratamiento de la Infertilidad. Programa Nacional Salud de la Mujer. 2015

<sup>16</sup> Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Guideline para abordagem da infertilidade conjugal. [Fecha de consulta: octubre 2016]. URL disponible en: <http://www.sbrh.org.br/>



- hCG (1 500 o 2 000 UI) una ampolla por vía sub cutánea o intramuscular a 3, 6 y 9 días después de la inyección inicial de hCG
  - Progesterona 100 mg, por vía vaginal cada 12 horas. Alternativamente, el producto se puede aplicar por vía oral en la misma dosis. La dosificación será el doble en mujeres mayores de 35 años de edad y se mantendrá hasta la semana 12 del embarazo.
- **REINO UNIDO (2013)**<sup>17</sup>. La comisión técnica de reproducción asistida del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido en su documento "Interim Clinical Commissioning Policy – Assisted Conception", señala sobre el soporte de la fase lútea después de la fecundación in vitro lo siguiente:
- Indicar el uso de progesterona en mujeres para el apoyo de la fase lútea después del tratamiento de la fecundación in vitro.
  - No indicar en mujeres el uso rutinario de gonadotropina coriónica humana para el soporte de la fase lútea después de la fecundación in vitro debido a la mayor probabilidad de desarrollarse el síndrome de hiperestimulación ovárica.
  - Informar a las mujeres sometidas a tratamiento de fecundación in vitro que la evidencia no apoya continuar cualquier tratamiento para el soporte de la fase lútea más allá de las 8 semanas de gestación.
- **REINO UNIDO (2012)**<sup>18</sup>. La guía de práctica clínica del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sobre "Fertilidad: evaluación y tratamiento para personas con problemas de fertilidad" señala lo siguiente sobre el soporte de la fase lútea después de la fertilización in-vitro:
- Ofrecer a las mujeres progesterona para el apoyo de la fase lútea después de la fecundación in-vitro.
  - No ofrecer habitualmente a las mujeres gonadotropina coriónica humana para el soporte de la fase lútea después de la fecundación in-vitro, debido a la mayor probabilidad de desarrollarse el síndrome de hiperestimulación ovárica.
  - Informar a la mujer sometida a tratamiento de fecundación in-vitro que la evidencia no apoya continuar cualquier forma de tratamiento para el soporte de la fase lútea más allá de las 8 semanas de gestación.
- **IRLANDA (2009)**<sup>19</sup>. El Consejo de Salud de la Mujer del Ministerio de Salud e Infancia de Irlanda, en su revisión de la evidencia biomédica del tratamiento de la infertilidad en mujeres, señala sobre el soporte de la fase lútea en la fertilización in vitro lo siguiente:
- Tipo de soporte en la fase lútea: la gonadotropina coriónica humana dio como resultado mayores tasas de embarazos, pero está asociado con el síndrome de hiperestimulación ovárica. Por lo tanto, la progesterona es la opción preferida para su uso en el apoyo de la fase lútea. La combinación de gonadotropina coriónica humana y progesterona no parece mejorar significativamente el resultado del embarazo.

<sup>17</sup> National Health Service. Interim Clinical Commissioning policy: Assisted Conception. England [en línea]. 2013 [Fecha de consulta: octubre 2016]. URL disponible en: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/11/N-SC037.pdf>

<sup>18</sup> Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems (update). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [en línea]. 2012 [Fecha de consulta: septiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.nice.org.uk/>

<sup>19</sup> Minister for Health and Children. The women's Health Council. Infertility Treatments for Women, A review of the Bio-medical Evidence. [en línea]. 2009 [Fecha de consulta: octubre 2016]. URL disponible en: <http://health.gov.ie/>

- La administración del soporte de la fase lútea: la administración vaginal de progesterona es generalmente la primera opción para el soporte de la fase lútea, debido a su eficacia y aceptación del paciente.
  - Momento de iniciar el soporte de la fase lútea: el soporte de la fase lútea debe iniciarse dentro de los tres días después de la recuperación de los oocitos.
  - Adición de estrógenos a la progesterona en el soporte de la fase lútea: la evidencia en la actualidad es poco clara con respecto al beneficio de la adición de estrógenos a la progesterona en apoyo de la fase lútea.
- **ESPAÑA (2007)**<sup>20</sup>. En las recomendaciones sobre la inseminación artificial con semen de la pareja, realizadas por la Sociedad Española de Fertilidad. Respecto a la suplementación de la fase lútea menciona:

La administración de la gonadotropina coriónica humana (HCG) como suplemento en la fase lútea no proporciona mejores resultados que la progesterona natural y se asocia con un mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica. Recomienda como primera opción la progesterona natural administrada por vía oral o preferiblemente vía vaginal, dado los menores efectos secundarios. Las dosis recomendadas oscilan entre 200 – 400 mg por día.

- **ESTADOS UNIDOS (2008)**<sup>21</sup>. La Guía sobre la suplementación de progesterona durante la fase lútea y el embarazo temprano en el tratamiento de la infertilidad del Comité de Práctica de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva en colaboración con la Sociedad de Endocrinología reproductiva e infertilidad, señala:

La progesterona se puede administrar vía oral, vaginal o mediante inyecciones intramusculares. La suplementación de progesterona por vía oral es el método menos común debido a dos ensayos controlados aleatorizados en el que se observaron tasas significativamente más bajas de implantación y de embarazo, tasas de aborto más altas, o ambas en las mujeres que recibieron el suplemento de progesterona micronizada por vía oral, en comparación con las mujeres que recibieron progesterona por vía intramuscular o por vía vaginal. La progesterona intramuscular (50 mg/día) genera concentraciones de progesterona circulante en o por encima del rango fisiológico y la administración por vía vaginal produce niveles séricos más bajos, pero sin embargo alcanza concentraciones en el tejido del endometrio hasta 30 veces mayores que los conseguidos con progesterona administrado por vía intramuscular.

La progesterona se puede administrar por vía vaginal en gel al 8%, supositorios o comprimidos. Los efectos del tratamiento con supositorios vaginales o comprimidos en dosis que varían entre 200 y 600 mg/día parece ser compatible a los alcanzados por la administración del gel que contiene 90 mg de progesterona.

---

<sup>20</sup> Sociedad Española de Fertilidad. Estudio y tratamiento de la pareja estéril. Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) con la colaboración de la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR), la Asociación Española de Andrología (ASESA) y la Sociedad Española de Contracepción (SEC). 2007

<sup>21</sup> The practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Reproductive Endocrinology And Infertility. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. Fertility and Sterility. Vol 90 suppl 3, noviembre 2008.



## GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (Nacional)

- El Hospital Santa Rosa en sus Guías de Práctica Clínica del Servicio de Fertilidad y climaterio<sup>22</sup>, sobre el procedimiento de inseminación artificial intrauterina, señala:
  - Comienza la estimulación ovárica en el día 2<sup>o</sup> - 5<sup>o</sup> del ciclo, previa realización de una ecografía transvaginal que descarte patología funcional ovárica (presencia de folículos > 10 mm.). Citrato de clomifeno: antiestrógeno de administración oral, 100 mg/día, ó Letrozol: Inhibidor de la aromataasa de administración oral, 2.5 mg, ó Gonadotropinas (FSH) a dosis de 75 – 100 UI/24 horas, individualizando la pauta según las características de la paciente, haremos un step up dependiendo de la respuesta ovárica, teniendo muy presente que este tipo de ovarios tiene una respuesta umbral muy sensible y que podemos pasar fácilmente de la no respuesta a la hiperestimulación.
  - Se realiza el primer control ecográfico y bioquímico (estradiol sérico) tras 5 días de tratamiento, efectuando una ecografía vaginal y calculando el diámetro medio de los folículos. Los controles posteriores se individualizan en función de la respuesta ovárica hasta alcanzar un diámetro medio folicular de 18 mm. La concentración de estradiol esperable, para cada folículo preovulatorio es de 150-200 - 250 pg/ml.
  - Cuando el tamaño folicular medio sea de 18 – 20 mm procederemos a la administración de 5000 – 10000 UI de hCG y se programará la inseminación a las 36 horas después.
  - Posteriormente se dará soporte de la fase lútea de 200 mg/24 horas de progesterona natural micronizada vía vaginal, desde el día de la inseminación hasta el test de gestación y prolongando este soporte hasta la semana 10 de embarazo, si este se consigue.

## **VI. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad**

### META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMÁTICAS

- Van der Linden M. et al (Cochrane)<sup>23</sup>, realizaron una revisión sistemática con el objetivo de determinar la eficacia y la seguridad de los métodos de soporte de la fase lútea que se prestan a las mujeres subfértiles sometidas a reproducción asistida. Se realizó búsqueda de ensayos clínicos en las bases de datos de Cochrane, Medline, Embase, registrados hasta noviembre del 2014. Las búsquedas posteriores se llevaron a cabo en agosto del 2015. Se seleccionaron ensayos controlados aleatorizados, de apoyo de la fase lútea usando progesterona, gonadotropina coriónica humana (hCG) o la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) como suplemento agonista en los ciclos de técnica de reproducción asistida. En el estudio se incluyeron noventa y cuatro ECA (26 198 mujeres), la mayoría de los estudios tenían riesgo claro o alto de sesgo en la mayoría de los dominios. Las principales limitaciones de la evidencia fue un deficiente método del estudio e imprecisiones debido al pequeño tamaño de la muestra. Sobre los participantes, se incluyeron mujeres subfértiles sometidas a tratamiento con tecnología de reproducción asistida, incluyendo fertilización in vitro (FIV) o inyección intracitoplasmática. No se toma en cuenta la subfertilidad. Se excluyeron estudios que

<sup>22</sup> Ministerio de Salud. Hospital Santa Rosa. Departamento de Gineco-Obstetricia- Guías de Práctica Clínica. Servicio de fertilidad y climaterio. 2010

<sup>23</sup> Van der Linden M. Buckingham K., Farquhar C. AM Kremer J. Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. The Cochrane Library 2015.

incluían mujeres con ciclo de transferencia intratubárica de gametos o transferencia intratubárica de cigotos, a menos que estos tratamientos se llevaron a cabo en menor de 20% de los ciclos,  
Los resultados de la revisión en cuanto al uso de progesterona sintética y micronizada fueron los siguientes:

Se encontraron varios estudios que investigan el gel vaginal de progesterona micronizada al 8%, por ello, se realizó una comparación para investigar una dosis baja ( $\leq 100$  mg) frente a dosis altas ( $> 100$  mg) progesterona vaginal. El análisis de tasa de aborto involuntario derivado de la progesterona vaginal a dosis bajas indica que no hay evidencia que revele diferencias entre los grupos de dosis baja y de dosis alta.

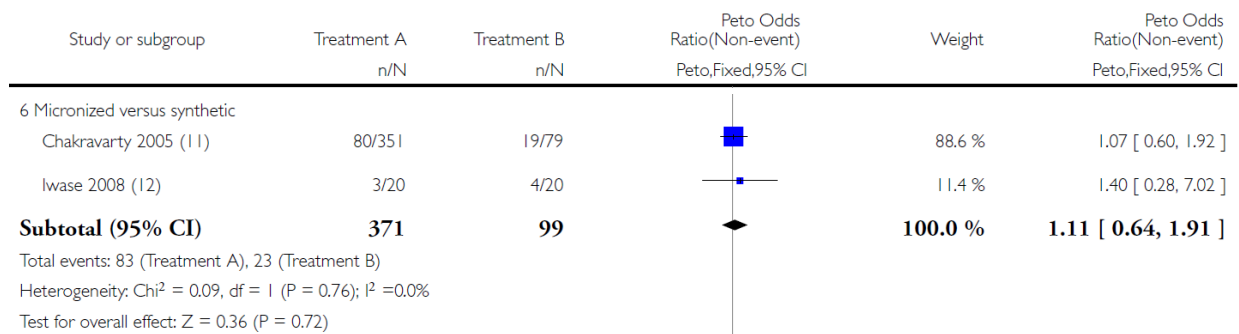
Las comparaciones de la progesterona micronizada versus la sintética no produjeron diferencias entre los grupos en nacidos vivos y las tasas de embarazo en curso. Sin embargo, la evidencia sugiere que la progesterona sintética se asoció con una tasa de embarazo clínico más alto que la progesterona micronizada. La única progesterona sintética utilizada fue didrogestrona oral.

**Analysis 6.1. Comparison 6 Progesterone regimens, Outcome 1 Live Birth Rate.**

Review: Luteal phase support for assisted reproduction cycles

Comparison: 6 Progesterone regimens

Outcome: 1 Live Birth Rate

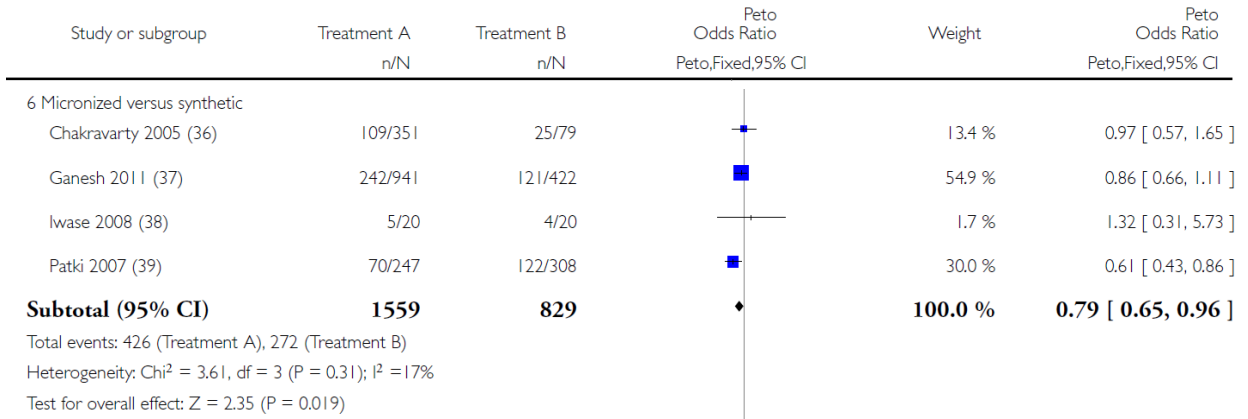


**Analysis 6.2. Comparison 6 Progesterone regimens, Outcome 2 Clinical Pregnancy Rate.**

Review: Luteal phase support for assisted reproduction cycles

Comparison: 6 Progesterone regimens

Outcome: 2 Clinical Pregnancy Rate

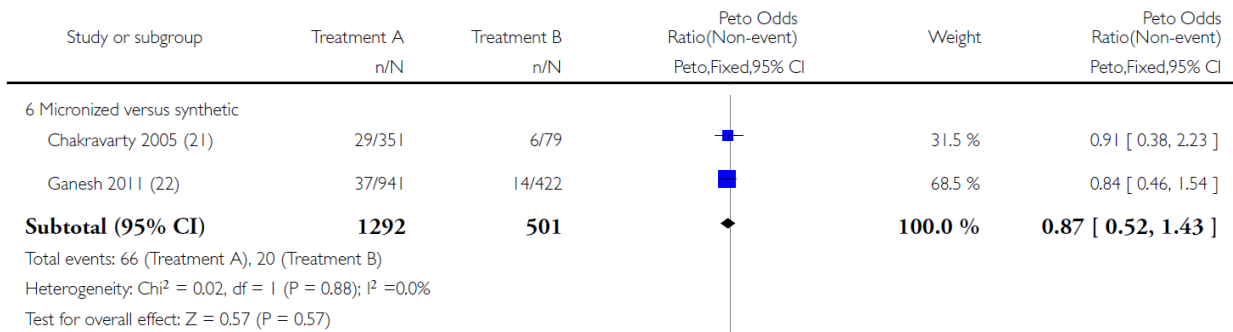


**Analysis 6.4. Comparison 6 Progesterone regimens, Outcome 4 Miscarriage Rate.**

Review: Luteal phase support for assisted reproduction cycles

Comparison: 6 Progesterone regimens

Outcome: 4 Miscarriage Rate

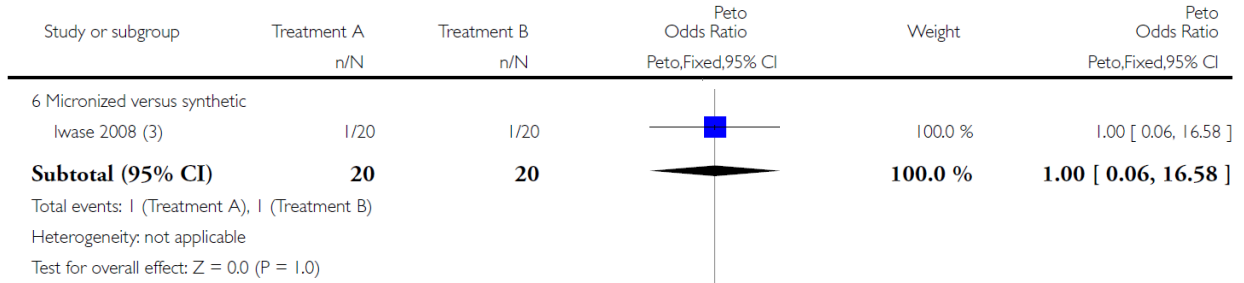


**Analysis 6.5. Comparison 6 Progesterone regimens, Outcome 5 OHSS.**

Review: Luteal phase support for assisted reproduction cycles

Comparison: 6 Progesterone regimens

Outcome: 5 OHSS

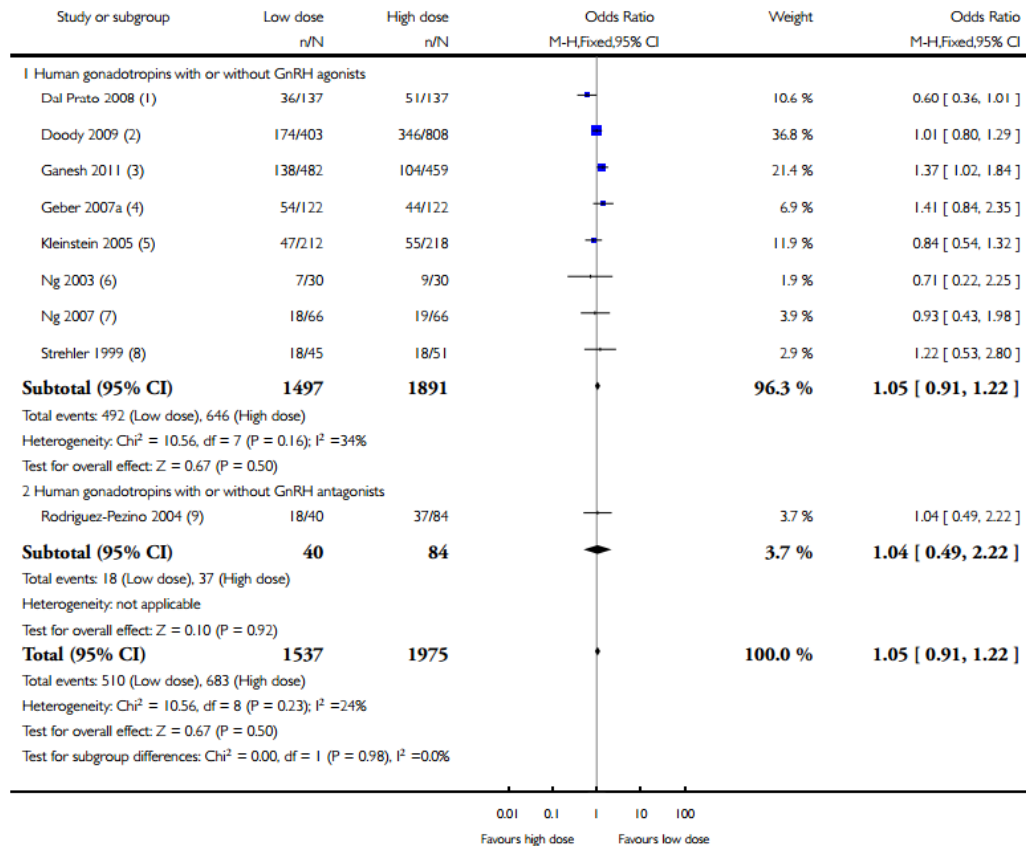


**Analysis 6.9. Comparison 6 Progesterone regimens, Outcome 9 Clinical pregnancy: low vs high dose vaginal: subgroup analysis by COH method.**

Review: Luteal phase support for assisted reproduction cycles

Comparison: 6 Progesterone regimens

Outcome: 9 Clinical pregnancy: low vs high dose vaginal: subgroup analysis by COH method



Los autores concluyen indicando que la revisión mostró un efecto significativo a favor de la progesterona para el apoyo de la fase lútea, favoreciendo a la progesterona sintética sobre la progesterona micronizada. No se encontró ninguna evidencia a favor de una ruta o duración de la administración de alguna progesterona en específico. Además señalan que la progesterona parece ser la mejor opción de soporte de la fase lútea, favoreciendo a la progesterona sintética sobre la progesterona micronizada con un pequeño beneficio.

### ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

- Biberoglu E. et al<sup>24</sup> realizaron un estudio prospectivo aleatorizado con el objetivo de evaluar la dosis óptima de progesterona utilizado para el apoyo de la fase lútea en los ciclos de estimulación ovárica controlada de la inseminación intrauterina. La comparación se realizó en dos grupos de mujeres (n=200), a un grupo se le administró progesterona por vía vaginal 300 mg (n=100) y al otro grupo 600 mg (n=100). Al inicio del estudio se reclutaron 210 parejas con infertilidad inexplicada, 10 mujeres (8.3%) abandonaron el estudio debido a que: deberían cambiar a fertilización in vitro en lugar de la inseminación intrauterina, decisión de intentar el embarazo espontáneo, posponer el tratamiento por problemas financieros o por otras razones personales. De las 200 mujeres, 183 (91.5%) tenían infertilidad primaria, las 17 mujeres con infertilidad secundaria describieron: 20 partos a término, 12 abortos espontáneos y un embarazo ectópico en la historia obstétrica. El número de gravidez, paridad, pérdida temprana del embarazo, los valores basales de FSH, LH, E<sub>2</sub>, PRL, TSH y T<sub>4</sub> libre en la mujer, y el número de espermatozoides móviles, fueron comparables en los dos grupos de estudio. Solo las parejas masculinas en el grupo progesterona 600 mg fueron ligeramente mayores de edad que el del grupo de progesterona 300 mg (p=0.027), ambos grupos de tratamiento tenían características similares en el ciclo, incluyendo la duración y dosis de gonadotropina dado, número de folículos, grosor endometrial, perfiles hormonales de HCG, tasas totales de embarazo. Los resultados del estudio señalan que se obtuvo tasas de embarazo en curso del 19% con progesterona 300 mg y 12% en el grupo con progesterona de 600 mg. Un total de tres mujeres tuvieron embarazo de gemelos, 1 en el grupo de 300 mg y 2 en el grupo de 600 mg.

Table 1. Demographic and laboratory data of the infertile couples who underwent ovarian stimulation, intrauterine insemination treatment with luteal support of 300 and 600 mg vaginal progesterone (mean ± SD).

Parameters	300 mg P	600 mg P	p
Number of couples and cycles	100	100	
Age of women (years)	27.8 ± 4.4	28.7 ± 4.7	NS
Age of men (years)	30.9 ± 4.2	32.4 ± 5.1	0.027
Primary infertility (%)	90	93	NS
Duration of infertility (years)	3.5 ± 2.6	4.1 ± 2.7	NS
Basal FSH (mIU/ml)	5.9 ± 1.6	5.7 ± 1.7	NS
Basal LH (mIU/ml)	4.7 ± 2.5	4.7 ± 2.9	NS
Basal E <sub>2</sub> (pg/ml)	52.1 ± 43.1	45.3 ± 17.9	NS
PRL (ng/ml)	14.3 ± 6.0	13.9 ± 6.2	NS
TSH (mIU/ml)	1.7 ± 1.0	1.9 ± 1.1	NS
Basal sperm count (10 <sup>6</sup> /mL)	48.3 ± 20.5	53.4 ± 25.5	NS
TPMSC (10 <sup>6</sup> )	68.8 ± 47.6	69.2 ± 44.2	NS

<sup>24</sup> Biberoglu E. et al. Luteal phase support in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study of 300 mg versus 600 mg intravaginal progesterone Tablet. Gynecological Endocrinology. 2015

Table 2. Cycle characteristics and treatment outcomes in ovarian stimulation, intrauterine insemination cycles with luteal support of 300 and 600 mg vaginal progesterone (mean  $\pm$  SD).

Parameters	300 mg P	600 mg	<i>p</i>
Duration of COH (days)	9.1 $\pm$ 2.3	9.8 $\pm$ 3.3	NS
Total gonadotropin dose (IU)	752.9 $\pm$ 289.5	851.1 $\pm$ 392.2	NS
Number of follicles (>16 mm)	1.4 $\pm$ 0.6	1.4 $\pm$ 0.7	NS
Endometrial thickness on hCG day (mm)	11.1 $\pm$ 2.2	10.8 $\pm$ 2.4	NS
LH on hCG day (mIU/ml)	4.2 $\pm$ 3.8	4.7 $\pm$ 4.1	NS
P on hCG day (ng/ml)	1.4 $\pm$ 3.0	1.4 $\pm$ 2.8	NS
E <sub>2</sub> on hCG day (pg/ml)	603.2 $\pm$ 659.4	602.8 $\pm$ 514.5	NS
Total pregnancy rate/patient ( <i>n</i> [%])	22 (22.0)	19 (19.0)	NS
Ongoing pregnancy rate/patient ( <i>n</i> [%])	19 (19.0)	12 (12.0)	NS
Multiple pregnancy rate/patient [ <i>n</i> (%)]	1 (1.0)	2(2.0)	NS

Los autores concluyen indicando que a la luz de la evidencia actual y dado que la adición de progesterona en los ciclos de estimulación ovárica controlada en la inseminación intrauterina se ha convertido en una práctica clínica bien establecida, sugieren que una dosis máxima diaria de progesterona 300 mg en tabletas intravaginales es suficiente para el soporte de la fase lútea, para lograr la tasa de embarazo satisfactorio en los ciclos de estimulación ovárica controlada en la inseminación artificial.

## VII. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

### - Sumarios

#### MICROMEDEX<sup>25</sup>

En la base de datos Micromedex para el medicamento progesterona se reportan los siguientes efectos adversos independientes de su dosificación:

#### Común

- **Gastrointestinal:** Dolor abdominal (oral, 10% a 20%; gel vaginal, 5% a 12%; inserto vaginal, 12%), Estreñimiento (oral, 3%; gel vaginal, 27%; inserto vaginal, 2% a 3%), Náuseas (oral, de 5% a 8%; gel vaginal, 6% a 22%; inserto vaginal; 7% a 8%), Inflamación del abdomen (oral, 5% a 12%; gel vaginal, 7% a 13%; inserto vaginal, 4%)
- **Inmunológica:** Enfermedad viral (oral, 12%)
- **Musculoesquelético:** Calambres (gel vaginal, 15% a 26%), Dolor musculoesquelético (oral, 12%)
- **Neurológica:** Mareos (oral, 5% a 24%; gel vaginal, 5%), Cefalea (oral, 5% a 31%; gel vaginal, 13% a 19%, inserción vaginal, 3% a 4%), Trastornos del sueño (gel vaginal, 18%), Somnolencia (gel vaginal, 27%)
- **Psiquiátrica:** Depresión (oral, 19%; gel vaginal, 11% a 19%), Cambios de humor (oral, 5% o más; gel vaginal, 22% a 23%)
- **Renal:** Nocturia (gel vaginal, 13%)

<sup>25</sup> Micromedex Drug Summary Information. PROGESTERONE. Micromedex® (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: Septiembre 2016]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>

- **Reproductiva:** Sensibilidad de los senos (oral, 5% a 27%), Dolor, recuperación post-ovocito (inserto vaginal, 25% a 28%), Dolor de pecho (oral, 6% a 16%; gel vaginal, 13%), Dolor perineal (gel vaginal, 17%), Flujo vaginal (oral, 10%; gel vaginal, 3% a 11%)
- **Otros:** Fatiga (oral, de 5% a 8%; gel vaginal, 21% a 22%; inserto vaginal, 2% a 3%)

### Grave

- **Cardiovascular:** Shock
- **Metabólico endocrino:** cáncer de mama
- **Gastrointestinales:** Colectomía (oral, 2%), Pancreatitis aguda
- **Hematológicas:** Trombosis venosa profunda, Tromboembolismo venoso
- **Hepática:** Colestasis, Hepatitis colestática, Síndrome de ictericia colestática, Necrosis hepática, Hepatitis, Ictericia, Insuficiencia hepática
- **Inmunológico:** Reacción anafiláctica, Anafilaxis
- **Neurológica:** Accidente cerebrovascular, Accidente cerebrovascular isquémico, Ataque isquémico transitorio
- **Oftálmica:** Trombosis de la arteria retiniana
- **Psiquiatría:** Demencia, pensamientos suicidas
- **Reproductiva:** Carcinoma de endometrio
- **Respiratorio:** Embolia pulmonar
- **Otros:** Cáncer de mama, Carcinoma endometrial

### MARTINDALE<sup>26</sup>

La progesterona y los progestágenos pueden producir trastornos gastrointestinales, cambios en el apetito o peso corporal, retención de líquidos, edema, acné, cloasma (melasma), erupciones cutáneas, alergias, urticaria, depresión mental, cambios en los senos (incluyendo ginecomastia), alteraciones de la libido, pérdida de cabello, hirsutismo, fatiga, somnolencia o insomnio, fiebre, dolor de cabeza, síntomas similares al síndrome premenstrual, ciclos menstruales o sangrado menstrual irregulares. Anafilaxis o reacciones anafilactoides pueden ocurrir en raras ocasiones. Pueden ocurrir alteraciones en el perfil lipídico en suero y rara vez alteraciones en las pruebas de función hepática e ictericia. Dolor, diarrea y flatulencias se han producido al uso por vía rectal. Reacciones en el sitio de la inyección producido por el uso parenteral.

Los efectos adversos varían dependiendo de la dosis y el tipo de progestágeno. Por ejemplo, los efectos androgénicos tales como el acné y el hirsutismo son más probables que ocurra con derivados de nortestosterona como la noretisterona y norgestrel. Estos derivados probablemente también pueden afectar negativamente a los lípidos séricos. Por lo contrario, la aparición de efectos adversos sobre los lípidos séricos parecen menos probables con gestodeno y desogestrel, pero estos dos fármacos se han asociado con una mayor incidencia de tromboembolismo que la noretisterona y norgestrel cuando se utiliza en los anticonceptivos orales combinados. Las altas dosis de progestágenos como los utilizados en el tratamiento del cáncer también se han asociado con tromboembolismo.

<sup>26</sup> Martindale: The Complete Drug Reference. Progesterone. Medicine Complete [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2016]. URL disponible en: <https://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/9098-x.htm>

## VIGIACCESS<sup>27</sup>

En la base de datos VigiAccess de la OMS indica que hasta septiembre del 2016 se recuperaron 10 200 registros de sospechas de reacciones adversas para el medicamento progesterona (independiente de su dosificación y vía de administración)

	WHO-ART terminology	TOTAL
1	General disorders and administration site conditions	1517
2	Reproductive system and breast disorders	1171
3	Nervous system disorders	1041
4	Neoplasms benign, malignant and unspecified	931
5	Skin and subcutaneous tissue disorders	921
6	Gastrointestinal disorders	679
7	Psychiatric disorders	514
8	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	461
9	Injury, poisoning and procedural complications	429
10	Investigations	360
11	Vascular disorders	287
12	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	269
13	Musculoskeletal and connective tissue disorders	258
14	Infections and infestations	245
15	Eye disorders	165
16	Cardiac disorders	144
17	Immune system disorders	118
18	Congenital, familial and genetic disorders	115
19	Ear and labyrinth disorders	98
20	Hepatobiliary disorders	96
21	Surgical and medical procedures	81
22	Product issues	77
23	Metabolism and nutrition disorders	69
24	Renal and urinary disorders	53
25	Blood and lymphatic system disorders	46
26	Social circumstances	33
27	Endocrine disorders	22

### **VIII. Resumen de la evidencia comparativa en consumo y costo**

#### MINSAs<sup>28</sup>

Los consumos de Progesterona tabletas reportados por el Instituto de Gestión de Servicios de Salud-IGSS de septiembre 2015 hasta agosto 2016 (12 meses) fue de la siguiente manera: para progesterona 200 mg hubo un consumo de 5190 unidades; y al parecer para progesterona 100 mg no se reportaron consumos; también se puede observar que los consumos de progesterona 200 mg son realizados por el Hospital San Juan de Lurigancho y por el Instituto Nacional Materno Perinatal, así mismo no se observa ningún consumo de progesterona 200 mg y 100 mg durante este periodo en el Hospital San Bartolomé.

<sup>27</sup> WHO. VigiAccess.Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2016]. URL disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

<sup>28</sup> MINSAs. Productos de ICI SISMED reportado a nivel nacional. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2016]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=459>





	Progesterona Tab 200 mg			Progesterona Tab 100 mg
	HOSPITAL SAN JUAN DE LURIGANCHO	INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL	HOSPITAL SAN BARTOLOME	
sep-15	0	0	0	0
oct-15	0	0	0	0
nov-15	0	0	0	0
dic-15	0	115	0	0
ene-16	0	669	0	0
feb-16	0	720	0	0
mar-16	0	1658	0	0
abr-16	0	1298	0	0
may-16	0	672	0	0
jun-16	0	17	0	0
jul-16	2	0	0	0
ago-16	39	0	0	0
TOTAL	41	5149	0	0

Costos obtenidos de acuerdo a precios locales:

Medicamento	Dosis (mg)/día	Costo/Unidad S/	Costo/día S/	Costo/mes S/	Δ de Costos S/
Progesterona 200 mg cápsula blanda	300-400	4.87 <sup>29</sup>	9.74	292.20	
Progesterona 100 mg cápsula blanda	300-400	3.30 <sup>30</sup>	9.90	297.00	4.80

## IX. Resumen del estatus regulatorio

### ESTADOS UNIDOS<sup>31</sup>

Indicado para el apoyo de la implantación del embrión y el embarazo precoz en la suplementación de la función del cuerpo lúteo como parte del programa de tratamiento por tecnología de reproducción asistida en mujeres infértiles.

### ESPAÑA<sup>32</sup>

Vía Oral:

- Trastornos ligados a una insuficiencia en progesterona:
  - Irregularidades del ciclo menstrual por disovulación o anovulación.
  - Síndrome premenstrual
  - Pre menopausia
- Menopausia:

<sup>29</sup> Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (mediana de los precios del sector privado) [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2016]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

<sup>30</sup> Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (mediana de los precios del sector privado) [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2016]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

<sup>31</sup> Food and Drug Administration (FDA). Endometrin® (Progesterona) [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2016]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

<sup>32</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Progeffik (Progesterona) [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2016]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

- Complemento del tratamiento estrogénico en mujeres con útero intacto.

Vía Vaginal:

- Reposición progesterónica en las deficiencias completas de ovario (donación de ovocitos).
- Suplemento de la fase lútea en los ciclos de fecundación in vitro (FIV)
- Suplemento de la fase lútea en los ciclos espontáneos o inducidos en mujeres hipofértiles o con esterilidad primaria o secundaria debida a disovulación.
- Amenaza de aborto o prevención del aborto reiterado, ambos por insuficiencia lútea.

CANADÁ<sup>33,34</sup>

Vía Oral:

- Indicado en mujeres con útero intacto como adyuvante a la terapia de reemplazo de estrógenos después de la menopausia para reducir significativamente el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma.

Vía Vaginal:

- Indicado para el suplemento de progesterona en mujeres sometidas a fertilización in vitro.

OMS<sup>35</sup>

En la 19ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (2015) no se encuentra considerada el principio activo progesterona 200 mg.

## X. Conclusiones

Actualmente no se cuenta a nivel nacional con un registro oficial de casos de infertilidad, se calcula que a nivel mundial la infertilidad estaría afectado a un 15% de las parejas en edad reproductiva.

La deficiencia de la fase lútea es una condición de la exposición insuficiente de progesterona para mantener un endometrio sector normal que permita la implantación y crecimiento del embrión.

La progesterona es un esteroide de origen natural que transforma el endometrio proliferativo en un endometrio secretor. Suprime la secreción de las gonadotropinas de la pituitaria que inhibe la maduración folicular y la ovulación, por lo que es utilizado para el apoyo de la fase lútea en las técnicas de reproducción asistida.

Los sumarios y guías de práctica clínica recomiendan la utilización de progesterona como primera opción para el apoyo de la fase lútea en las técnicas de reproducción asistida. Siendo la vía vaginal la ruta de administración del medicamento más efectiva a una dosis diaria de 200 a 400 mg.

<sup>33</sup> Health Canada Drug Product Database Online Teva-Progesterone (progesterone). [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2016]. URL disponible en: <http://hc-sc.gc.ca/>

<sup>34</sup> Health Canada Drug Product Database Online Endometrin (progesterone). [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2016]. URL disponible en: <http://hc-sc.gc.ca/>

<sup>35</sup> World Health Organization 2015. Who Essential Drug List N° 19. Medicamentos esenciales 19 th edición (April 2015).



En el meta-análisis realizado por Van der Linden et al, encontraron que al hacer la comparación para el análisis de las tasas de abortos involuntarios derivados de la progesterona vaginal a dosis bajas ( $\leq 100$  mg), no se encontraron diferencias con el grupo de dosis altas ( $> 100$  mg)

En el estudio prospectivo aleatorizado realizado por Biberoglu et al para evaluar la dosis óptima de progesterona utilizado para el apoyo de la fase lútea, los resultados señalaron que se tuvo embarazos en curso en el 19% con progesterona a una dosis de 300 mg y 12% en el grupo con progesterona a una dosis de 600 mg, por lo que aparentemente se concluiría que el uso de progesterona a una dosis de 300 mg en tabletas intravaginales es suficiente para el soporte de la fase lútea.

Hace falta estudios controlados aleatorizados cegados cuyo resultado principal sea tasa de nacidos vivos para confirmar la dosis óptima para el soporte de la fase lútea.

No se encontraron datos relacionados a la seguridad (reacciones adversas) en que se haga una comparación de progesterona en dosis altas o dosis bajas y según la vía de administración.

Los datos de consumo reportados por los establecimientos de salud del Instituto de Gestión de Servicios de Salud-IGSS. Indican que los consumos de progesterona no corresponderían al uso para el apoyo de la fase lútea en las técnicas de reproducción asistida por parte del Hospital San Bartolomé, quien no reporta consumos de este medicamento.

La comparación de precios de progesterona tabletas de 200 mg y progesterona de 100 mg indicaría que no hay diferencias de costos para su uso al mes en el apoyo de la fase lútea en las técnicas de reproducción asistida

En base de la revisión de la información científica respecto al medicamento progesterona 200 mg tabletas, la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas no justifica la utilización de este medicamento para el apoyo de la fase lútea en las técnicas de reproducción asistida por no haber suficiente información que justifique su uso a dosis mayores al que puede ser atendido con la alternativa de progesterona tabletas 100 mg que se encuentra en el PNUME.