

## ARTICULO ORIGINAL

**SOPORTE DE FASE LUTEA EN REPRODUCCION ASISTIDA: ESTADO ACTUAL**

José Luis Neyro<sup>1</sup>, Ignacio Cristóbal<sup>2</sup>,  
David Vásquez-Awad<sup>3</sup>

**INTRODUCCION**

El soporte de la fase lútea (SFL) incrementa las tasas de embarazo en los tratamientos de reproducción asistida (TRA) independientemente de la técnica usada. La insuficiencia de fase lútea se refiere a la producción de progesterona en concentraciones inferiores a lo normal, lo que

origina un retraso en el desarrollo y en la maduración endometrial. Este problema contribuye a la infertilidad y al aborto espontáneo recurrente y, desde hace más de 50 años, es motivo de controversia.

Fue a partir del decenio de 1980 que comenzó a practicarse la reproducción asistida de forma generalizada y a finales de esa década se inició la utilización de análogos de GnRH para facilitar el manejo de la estimulación ovárica controlada (EOC). Primero se emplearon agonistas aGnRh (en protocolos largos o cortos)<sup>1</sup>, después antagonistas antGnRh<sup>2</sup>, sin un patrón de referencia, porque los grandes estudios no existían ni se contaba con protocolos aceptados de manera universal. En aquellos momentos del final de la década de los 80 del pasado siglo, era común el seguimiento de LH (hormona luteotropa) cada tres horas para identificar su pico, y 24 horas más tarde ingresaba la paciente en quirófano para la captación ovocitaria. Cuando se dispuso de análogos de GnRh -primero agonistas, luego antagonistas-, el proceso se

<sup>1</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología. Universidad del País Vasco. UPV-EHU. Hospital Universitario Cruces. Baracaldo - Bizkaia. España.

<sup>2</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario La Zarzuela. Universidad Francisco de Vitoria. Madrid. España.

<sup>3</sup> Academia Nacional de Medicina. Bogotá, DC, Colombia

**Autor para correspondencia:**

José Luis Neyro.

E - mail: doctor@neyro.com

<http://www.neyro.com>

facilitó al evitar picos de LH por supresión importante de la secreción endógena de LH, lo cual perpetuaba alteraciones consecutivas de la fase lútea.

En la actualidad la polémica continúa y en lo tocante al manejo de la EOC no está claramente definida la mejor opción, con frecuentes publicaciones sobre las preferencias de unos y otros al respecto<sup>3,4</sup>.

Es objetivo de esta revisión repasar los conocimientos actuales acerca del SFL durante la realización de TRA, así como evaluar la mejo

videncia científica actual sobre la conveniencia de empleo de progesterona natural o de progestinas sintéticas, para conseguir elevar las tasas de implantación embrionaria y de embarazo clínico, consecutivamente.

## DEFECTO DE FASE LÚTEA

El defecto en la fase lútea es un diagnóstico *per se* de infertilidad, consecuencia de una fase lútea defectuosa. En general, puede afirmarse que lo que sucede en la fase lútea es consecuencia de lo que pasa en la fase folicular. El 8% de los ciclos naturales espontáneos de mujeres fértiles tiene defectos de fase lútea<sup>5</sup>. Esta es una de las razones que explicaría la baja tasa de fecundidad de nuestra especie: apenas 22-25% es la probabilidad de embarazo por intento entre mujeres de 22 a 30 años sin ningún factor de esterilidad conocido. En países más industrializados el defecto puede llegar, incluso, al 17% en pacientes infértiles y fue definido hace más de tres décadas por GS Jones quien caracterizó el cuadro con excelentes descripciones<sup>6</sup>.

Es bien sabido que la progesterona existe para transformar el endometrio proliferativo y, para

ello, se requiere dosis “de transformación” que ha de ser superior a 300 mg al día. Esta dosis permite transformar el endometrio que ha sido proliferativo en la fase folicular por acción de los estrógenos.

La concentración de progesterona intrafolicular aumenta después del pico de LH (previo a la ovulación). Tras él, la vascularización del cuerpo lúteo provee los elementos mediados por la acción del VEGF (factor de crecimiento vasculo-endotelial) para hacer llegar el colesterol LDL a las células de la granulosa luteinizadas, permitiendo que la síntesis de progesterona se inicie<sup>7</sup>.

En cultivos celulares aislados, se ha demostrado que se requiere el colesterol LDL para obtener la máxima secreción de progesterona. El colesterol HDL no participa en la síntesis ovárica humana de progesterona; sin embargo, la disponibilidad del colesterol LDL en varios compartimentos ováricos influye en la producción de esteroides<sup>8</sup>.

## SOPORTE DE LA FASE LÚTEA

### FUNCIONES DE LA PROGESTERONA

La progesterona, entre otras acciones, previene la contractilidad uterina que está determinada y orientada a expulsar el producto gestacional. Además, suprime la respuesta fetal inflamatoria, que es la base del sistema inmunológico gracias a la cual el embarazo es “inmunotolerado” por la madre. Al reducir su acción, provoca la tolerancia frente al sincitiotrofoblasto y, finalmente, al embrión, con lo que el embarazo sigue su curso normal.

La regulación de las prostaglandinas y del factor de crecimiento vasculo-endotelial (VEGF) es decisiva en la implantación embrionaria. Se estimula la producción endotelial con lo que se

induce la generación de nuevos vasos sanguíneos; esta neo-angiogénesis en la mujer (que solo aparece en la formación de tumores y en la reparación de heridas en el varón) sucede gracias a un procedimiento en función del cual se desarrolla primero el folículo, después la ovulación y, por último, la implantación embrionaria seguida por la placentación. Sin ese proceso, absolutamente fisiológico de neo-angiogénesis mediado por progesterona, no ocurriría el embarazo. De ahí que cada uno de los cuatro procesos citados tenga su desviación propia en forma (sucesivamente) de producción de quistes de ovario, hemorragias de la ovulación, desprendimientos del trofoblasto -y abortos consecutivos-, enfermedad trofoblástica, e incluso coriocarcinomas, si la desviación del proceso es elevada.

## MECANISMO DE ACCIÓN DEL SOPORTE DE LA FASE LÚTEA

Hoy se sabe que las elevadas dosis de gonadotrofinas que empleamos en las EOC tienden a producir niveles suprafisiológicos de estradiol que son anti-implantatorias. No está determinado todavía cuál es la concentración de estradiol definitivamente anti-implantatoria, pero con tasas superiores a 1200 - 1300 pg/mL conseguidos el día de la captación de ovocitos, se obtienen menores tasas de implantación en embarazos conseguidos mediante TRAs. Por eso las concentraciones supra-fisiológicas inhiben directamente la secreción de LH, producen más luteólisis y de ahí la necesidad de soporte de fase lútea. Es conocido que el soporte de LH durante la fase lútea es totalmente responsable del mantenimiento de la actividad esteroideogénica normal del cuerpo lúteo; por ende, la retirada de LH causa innecesaria luteólisis prematura<sup>9</sup> con el

consecuente defecto de fase lútea (DFL) al que aludía GS Jones<sup>6</sup>.

En ciclos inducidos, a partir del octavo día de fase lútea se produce un descenso significativo en casi todos los ciclos no suplementados durante la fase lútea, tanto de estradiol como de progesterona, como ya demostró hace más de treinta años el grupo belga de Devroey<sup>10</sup>. Es la base endocrinológica para el soporte del embarazo en su desarrollo temprano: la adecuada secreción estrogénica y, sobre todo la adecuada secreción progestacional.

Cuando se tienen endometrios retrasados o asincrónicos durante la ventana implantacional, no hay embarazo<sup>11</sup>, como se demostró por la acción de la progesterona natural en pacientes con insuficiencia ovárica prematura. Es el caso de los llamados “embarazos bioquímicos” que no se consideran verdaderas gestaciones pues no se pueden considerar ascensos aislados de la fracción beta de la HCG (hormona corio-gonadotrófica) como verdaderos embarazos clínicos.

En cualquier forma, con tasas de embarazo clínico o evolutivo, es mucho mayor la tasa de embarazo cuando existe soporte de fase lútea de lo que cabría esperar sin el soporte de progesterona<sup>12</sup>. Los endometrios asincrónicos no condicionan incrementos de implantación ni de tasas de embarazo. La conclusión es que, quizá con progesterona, se consiguen mejores resultados porque hay endometrios fuera de fase con progestinas sintéticas, al menos en reproducción asistida.

Por otro lado, la administración vaginal de progesterona natural es capaz de corregir el endometrio fuera de fase o con asincronía<sup>9</sup>. Pero surge entonces el interrogante de si siempre debe indicarse progesterona natural (P4)

micronizada o si puede recurrirse a determinadas progestinas sintéticas (PS) para el SFL, al menos en lo relativo a la realización de TRAs, dejando al margen por evidente, su empleo en la contracepción, por ejemplo.

## PROGESTERONA NATURAL O PROGESTINAS SINTÉTICAS PARA SFL

El suplemento con P4 muestra mejores resultados que el placebo tanto en tasas de embarazo clínico como evolutivo, o tasa de niño en casa<sup>13</sup>, de acuerdo con los resultados agrupados de una revisión Cochrane de 2011, que se muestran de manera resumida en la **figura 1**. Las mujeres que reciben progesterona como SFL tienen mejor consideración evolutiva que las que han recibido placebo, sea cual sea el parámetro de resultados de las TRA que se considere.

Al revisar metanálisis, las tasas de embarazo clínico (22.6% vs 14.0), o de embarazo evolutivo (17.7 vs 10.0%) o incluso la de recién nacido en casa (14.3 vs 3.8%), resultan significativamente distintas<sup>13</sup> incluso cuando se considera la tasa de niño en casa con incrementos del 83%, 87% y 195% respectivamente, siempre a favor de P4, como se resume en la **Tabla 1**. Y algo aún más importante y complementario, las tasas de aborto y de hemorragia del primer trimestre disminuyen también de manera importante con el uso de P4. Estos datos parecen definitivos a favor de la utilización sistemática de la progesterona natural micronizada como soporte de la fase lútea en ciclos de EOC para reproducción asistida.

Otra cuestión a dilucidar es si el SFL debiera hacerse siempre con progesterona o si valdría con emplear alguna PS. Desde un punto de vista biológico, parecería lógico emplear siempre productos naturales de secreción ovárica, pero en las últimas décadas se han desarrollado muy

distintas PS, habitualmente relacionadas con el ámbito de la contracepción y cuyo empleo podría ser evaluado en TRA. Recientemente se ha publicado un estudio comparativo que enfrenta P4 micronizada en administración vaginal (PVM) vs didrogesteron a vía oral<sup>14</sup> para TRA. Se demostró la no inferioridad de la didrogesteron a oral, con tasas de embarazo a las 12 semanas de gestación de 37,6% y 33,1% en los grupos de tratamiento con didrogesteron a oral vs PVM, respectivamente (diferencia 4,7%; IC del 95%: [-1,2-10,6]). De acuerdo con este estudio, que incluyó 497 y 477 casos en cada opción de tratamiento de SFL, puede decirse que el tratamiento con didrogesteron a oral no fue significativamente inferior al de P4 micronizada. Sin embargo, tampoco debe olvidarse que decenas de miles de procedimientos de TRA se han efectuado con P4 micronizada durante las pasadas cuatro décadas, con la salvedad de que aún no conocemos cuál es la seguridad en el mediano y largo plazos de otro producto que no sea PVM. Vale la pena anotar que utilizar hormonas naturales en una época en que ya tenemos embriones evolutivos parece ampararse en una cierta plausibilidad biológica sobre su seguridad que los productos sintéticos todavía no han demostrado. Sea como fuere, se obtuvieron tasas de nacidos vivos del 34,6% (172 madres con 213 recién nacidos) y del 29,8% (142 madres con 158 recién nacidos) en los grupos con didrogesteron a y PVM, respectivamente (diferencia 4,9%; IC del 95%: [-0,8-10,7])<sup>14</sup>.

## VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Desde el punto de vista de la secuencia plasmática se encuentran siempre favorables evidencias a favor de la vía vaginal, sobre todo porque se produce un primer paso trans-uterino que Balasch ya hipotetizó y planteó en 1996<sup>15</sup>, cuando afirmó que la progesterona administrada

por vía vaginal hacía un primer paso trans-uterino invadiendo y fluidificando todo el endometrio, de tal manera que producía una transformación endometrial adecuada, muy por encima de la esperada en función de unas concentraciones plasmáticas mucho menores que las conseguidas cuando la administración sucedía por vía oral.

Cuando se comparan las concentraciones plasmáticas de progesterona con las conseguidas en el endometrio, son más elevadas con la administración oral que con la vaginal. Sin embargo, permanece como interrogante si es necesaria una elevada progesterona plasmática cuando lo que se requiere es su presencia en el endometrio. Ese primer paso transuterino<sup>15</sup>, además, aumenta la seguridad, dado que con menores tasas de progesterona plasmática existirán también menos efectos secundarios<sup>16</sup>. Las concentraciones plasmáticas elevadas de P4 producen hipersomnia y ello es una característica común de muchos embarazos. Y si además de menor seguridad no se consiguen idénticas tasas de embarazo, podría resultar inútil tanta P4 plasmática.

Efectivamente, no es necesario adquirir buenas concentraciones de P4 plasmática si esas concentraciones son adecuadas en el propio tejido endometrial<sup>17</sup>. De hecho, en las primeras décadas de las TRA se empleaba, P4 intramuscular. Cuando se compara con la administrada intravaginal, los resultados tanto en embarazos clínicos como en disminución significativa de la tasa de abortos, es abrumadoramente superior para la P4 vaginal tal y como se demostró hace ya 25 años<sup>18</sup>.

## POSOLOGÍA IDEAL DEL SFL

Una reciente agrupación de datos de más 408 Unidades de FIV de 82 países diferentes con 284.600 ciclos de FIV / año en la que participaron algunos de los firmantes, informó que el 80% de los centros de reproducción asistida inician SFL después de la punción transvaginal para la captación ovocitaria<sup>19</sup>. Los datos resumidos de las encuestas efectuadas por los autores, en 2009 y en 2012, la última hasta este momento, se muestran en la **Tabla 2**. El 99.5% de los centros emplean Progesterona natural micronizada para el SFL y en un 77% de ellos, la vía de administración es la vaginal, con marcados descensos de las vías oral e intramuscular desde 2009. Los rangos de dosificación más comunes en esa revisión oscilan entre los 200 y los 400 mg cada 12 horas de tratamiento, en P4 micronizada<sup>19</sup>.

No existe unanimidad en cuanto al tiempo de administración y está en discusión si aún después de iniciado el embarazo el soporte sigue siendo necesario. El trofoblasto es suficientemente capaz de sostener un embarazo si el ambiente endocrinológico permitió la implantación adecuada. No obstante, hay centros que mantienen el soporte hasta la 8ª a 10ª semana de gestación, aunque no existe un argumento con suficiente plausibilidad biológica que ampare la necesidad de administrarla más allá de las 5.5 semanas, luego de asegurar que ha sucedido la implantación. La inmensa mayoría de los centros lo mantiene hasta la séptima semana de embarazo<sup>20</sup>.

## CONCLUSIONES

Mucho se ha avanzado en las pasadas décadas en el empleo de diferentes productos para el

soporte de la fase lútea durante los ciclos de TRA<sup>21</sup> ; sin embargo, poco se han modificado las posiciones iniciales respecto del empleo de progesterona natural micronizada para llevarlo a cabo.

A modo de conclusiones podríamos enunciar:

- El suplemento de fase lútea tras EOC para TRAs (con aGnRh o antGnRh) es mandatorio.
- La progesterona natural es el producto más empleado en todo el mundo, muy por encima de cualquier progestina de síntesis.
- La administración por vía vaginal es la más empleada y la que cuenta con más evidencia científica de eficacia conseguida, en los últimos 35 años.
- El rango de dosificación más empleado y con mejores resultados es el comprendido entre 400 y 800 mg al día.
- El comienzo de administración del SFL más empleado y con más evidencia científica es a partir de la captación ovocitaria.
- La duración del tratamiento debe comprender al menos 14 días consecutivos desde el inicio.
- Siendo la pauta de duración más empleada, probablemente el tiempo ideal pudiera ser hasta cumplida la 8ª semana de gestación, pero no existe evidencia que soporte tanta duración más allá de transcurrida la implantación embrionaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Atkinson P, Koch J, Susic D, Ledger WL. GnRH agonist triggers and their use in assisted reproductive technology: the past, the present and the future. *Womens Health (Lond)*. 2014 May; 10(3):267-76. doi: 10.2217/whe.14.14.
2. Copperman AB, Benadiva C. Optimal usage of the GnRH antagonists: a review of the literature. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013 Mar 15; 11:20.
3. Orvieto R, Patrizio P. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: an ongoing debate. *Reprod Biomed Online*. 2013 Jan;26(1):4-8. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.11.001. Epub 2012 Nov 7.
4. Ben-Rafael Z. Agonist or antagonist: what is preferable for in vitro fertilization? *Gynecol Endocrinol*. 2012 Mar; 28 Suppl 1:18-21.
5. Rosenberg SM, Luciano AA, Riddick DH. The luteal phase defect: the relative frequency of, and encouraging response to, treatment with vaginal progesterone. *Fertil Steril*. 1980 Jul; 34(1):17-20.
6. Jones GS. Luteal phase defect: a review of pathophysiology. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1991 Oct; 3(5):641-8.
7. Druckmann R1, Druckmann MA. Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005 Dec; 97(5):389-96. Epub 2005 Sep 29.
8. Szekeres-Bartho J1, Barakonyi A, Par G, et al. Progesterone as an immunomodulatory molecule. *Int Immunopharmacol*. 2001 Jun; 1(6):1037-48.
9. Fatemi HM1, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, et al. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Update*. 2007 Nov-Dec; 13(6):581-90. Epub 2007 Jul 11.
10. Smitz J, Devroey P, Braeckmans P, et al. Management of failed cycles in an IVF/GIFT

programme with the combination of a GnRH analogue and HMG. Hum Reprod. 1987 May; 2(4): 309-14.

11. Bourgain C1, Devroey P, Van Waesberghe L, et al. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. Hum Reprod. 1990 Jul; 5(5):537-43.

12. Kolibianakis E, Bourgain C, Albano C, et al. Effect of ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone, gonadotropin releasing hormone antagonists, and human chorionic gonadotropin on endometrial maturation on the day of oocyte pick-up. Fertil Steril. 2002 Nov; 78(5):1025-9.

13. Van der Linden M Buckingham K, Farquhar C, et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Oct 5;(10):CD009154

14. H Tournaye, GT. Sukhikh, E Kahler, et al. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. Human Reproduction, Vol.32, No.5 pp. 1019–27, 2017.

15. Balasch J, Fábregues F, Ordi J et al. Further data favoring the hypothesis of the uterine first-pass effect of vaginally administered micronized progesterone. Gynecol Endocrinol. 1996 Dec; 10(6):421-6.

16. Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C et al, Direct transport of progesterone from vagina to uterus. Obstet Gynecol 2000; 95: 403-6

17. Miles RA1, 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 Sep; 62(3):485-90.

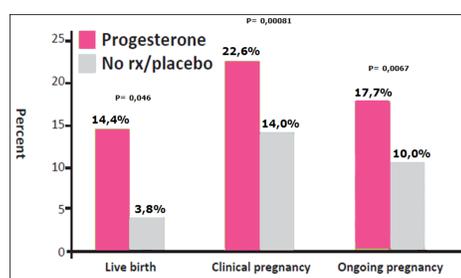
18. Smitz J1, Devroey P, Faguer B et al. A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement. Hum Reprod. 1992 Feb; 7(2):168-75.

19. [www.ivf-worldwide.com](http://www.ivf-worldwide.com). Update June 2012. Última entrada en fecha 12.12.17

20. Nyboe Andersen A, Popovic-Todorovic B, Schmidt KT et al. Progesterone supplementation during early gestations after IVF or ICSI has no effect on the delivery rates: a randomized controlled trial. Hum Reprod. 2002 Feb; 17(2):357-61.

21. Muñoz E, Taboas E, Portela S, et al. Treatment of luteal phase defects in assisted reproduction. Curr Drug Targets. 2013 Jul; 14(8):832-42.

**Figura 1:** Efecto de la progesterona natural versus placebo o sin tratamiento en técnicas de reproducción asistida (tomado de la referencia<sup>13</sup>)



**Tabla 1:** Comparación en metanálisis de los resultados gestacionales del soporte de fase lútea con progesterona natural micronizada comparado con placebo o no tratamiento (modificado de la referencia <sup>13)</sup>)

	Progesterona natural micronizada	Placebo o no tratamiento	Odds Ratio (95% CI)	Nivel de p
Tasa embarazo clínico	22.6 %	14.0 %	1.83 (1.29 – 2.61)	0.00081
Tasa embarazo evolutivo	17.7 %	10.0 %	1.87 (1.19 – 2.94)	0.0067
Tasa RN vivo	14.4 %	3.6 %	2.95 (1.02 – 8.56)	0.046

RN: recién nacido

**Tabla 2:** Resultados de la encuesta mundial sobre el Soporte de Fase Lútea (SFL) en fecundación in vitro (modificado de la cita <sup>19)</sup>)

	Encuesta actual (Junio 2012)	Encuesta previa (Septiembre 2009)
Ciclos por año	284.600	51.155
Solo Progesterona vaginal	77 %	64 %
Solo Progesterone IM	5 %	13 %
Solo Progesterone oral	0.5 %	2 %
Combinación de productos	17 %	16 %
Solo HCG	0 %	5 %
Duración del SFL más allá de 8 semanas de gestación	72 % (+)	67 % (++)

(+) Hasta 8-10 semanas de gestación (44%) o hasta 12 semanas o más (28%)

(++) Hasta 10-12 semanas de gestación.