

**PROTOCOLO
DE
INVESTIGACION**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL CENTRAL NORTE AZCAPOTZALCO



TITULO:

“ USO DE PROGESTERONA VAGINAL DE MANERA PROFILACTICA EN MUJERES ASINTOMATICAS CON FACTORES DE RIESGO PARA PARTO PRETERMINO ”

Para obtener el diploma de la especialidad en:

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

AUTOR: DOCTORA. ARIANA GOMEZ SANCHEZ

RESIDENTE DE CUARTO AÑO.

ASESOR DE TESIS:

DOCTOR JORGE ZEPEDA ZARAGOZA.

DOCTORA MARTHA LAURA CRUZ ISLAS.

MEXICO DISTRITO FEDERAL. AGOSTO 2012

Dedico esta Tesis a:

A Dios Nuestro Señor con Gracitud, por permitirme finalizar esta etapa, con sabiduría, madurez y humildad, GRACIAS

A mis amados padres: Por su apoyo incondicional, amor sin límites, refugio para todos mis miedos, y esperanza para seguir en este camino impulsada con su infinita ternura, Gracias por esta vida que me han otorgado, por existir, por las enseñanzas únicas e insustituibles lo que constituye la herencia más valiosa que pudiera recibir y que me han hecho la persona y profesional que ahora soy.

A mis hermanos: Quienes con su amor, ayuda, apoyo me alentaron a lograr esta hermosa realidad.

Te agradezco a ti *Allan*, por brindarme el amor, cariño y comprensión en esta etapa, por acompañarme en este proceso y alentarme todos los días, a superar cada reto, Gracias por estar en mi vida.

A mi asesor: Gracias por alentar mi espíritu cuando más lo necesite para alcanzar los objetivos planteados en el inicio de este proyecto y despertar la fuerza imaginativa y creadora para lograr el máximo rendimiento y sobre todo por la gran oportunidad de pertenecer y desarrollarme como profesional de salud en esta honorable institución.

A mis maestros, compañeros residentes y personal de esta unidad hospitalaria y todas las sub-sedes, por su amable cooperación y participación en el logro de este objetivo.

Gracias

ARIANA GOMEZ SANCHEZ

INDICE:

1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. MARCO TEÓRICO.....	6
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	43
4. JUSTIFICACIÓN.....	43
5. OBJETIVOS.....	46
6. HIPÓTESIS.....	46
7. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	47
8. MATERIAL Y METODOLOGÍA.....	47
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	49
10. RESULTADOS	51
11. CONCLUSIONES	63
12. DISCUSIÓN.....	66
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68
14. ANEXOS: CRONOGRAMA.....	70

INTRODUCCIÓN.

Según la Organización Mundial de la Salud, cada año aproximadamente 3 millones de neonatos mueren por complicaciones relacionadas con el embarazo y el parto, y el 99% de estas muertes se produce en países en vías de desarrollo. El parto prematuro es la principal causa de mortalidad neonatal y en niños menores de 1 año, además de las discapacidades a corto y a largo plazo. Los índices de parto prematuro oscilan entre el 6% y el 12% en los países desarrollados y generalmente son más altos en los países en vías de desarrollo. Aproximadamente el 40% de todos los partos prematuros se produce antes de las 34 semanas y el 20% antes de las 32 semanas. El aporte de estos partos prematuros a la morbilidad perinatal general es superior al 50%.

El nacimiento prematuro en un lugar de escasos recursos pone al recién nacido en un riesgo extremadamente elevado de muerte en el período neonatal. Cuanto menor sea la edad gestacional al momento del parto, mayor será la necesidad de contar con intervenciones costosas y apoyo para aumentar las posibilidades de supervivencia del neonato. La falta de instalaciones especializadas para la atención de la maternidad en los países en vías de desarrollo y la falta de acceso a ellos para la mayor parte de la población por falta de recursos financieros deriva en altos índices de morbilidad neonatal para los recién nacidos prematuros. No se realizaron avances significativos en la prevención o el tratamiento del parto prematuro en las últimas décadas; por el contrario, la prematuridad ha aumentado tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo.

La progesterona es fundamental para varios procesos reproductivos y se cree que juega un papel importante en la continuación del embarazo y en el mantenimiento del útero relajado. La administración prenatal de progesterona, independientemente de la vía y la

dosis, aparentemente reduce el riesgo de partos prematuros y de neonatos con bajo peso al nacer. Recientemente se han analizado en diversos estudios los beneficios y los perjuicios de la progesterona para la prevención del parto prematuro en mujeres consideradas en riesgo de parto prematuro

MARCO TEÓRICO

El parto prematuro (PP), definido como aquel que tiene lugar entre las 22-37 semanas de amenorrea (SA), es la principal causa, junto al retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) de morbilidad y mortalidad perinatales; el 60% de la mortalidad neonatal proviene de los niños nacidos antes de las 30 SA y la mitad de las secuelas neurológicas se observa en los neonatos antes de las 32 SA. En países como Francia, la tasa de PP ha aumentado ligeramente en los últimos años para situarse en un 7% de los nacimientos, a pesar de los esfuerzos de prevención realizados. Este aumento se relaciona con un incremento de la gran prematuridad (del 0,7% en 1989 al 0,9% en 1995) debido sobre todo al tratamiento neonatal de fetos a término de menor edad, al registro sistemático de todos los nacimientos tras las 22 SA y al aumento del índice de gestaciones múltiples para las que el riesgo de PP antes de las 37 SA es superior al 40%

El 60% de los PP son espontáneos y, en esta situación, casi siempre están precedidos de una amenaza de PP (APP). Ésta se sitúa en el primer puesto de las complicaciones y de las causas de hospitalización durante el embarazo. Como ejemplo, en Francia, en 1998, el 20% de las mujeres gestantes ingresó en un hospital durante su embarazo. Entre ellas, casi el 38% lo fue por una APP. La APP se define por la presencia de contracciones uterinas asociadas a modificaciones cervicales. En la práctica, por lo general las

contracciones uterinas son las que llevan a las pacientes a consultar y pueden bastar por sí mismas para motivar la hospitalización. No obstante, estos signos son poco específicos y sólo un 20-40% de las pacientes hospitalizadas por APP tiene un parto prematuro. Por tanto, el diagnóstico y el tratamiento de la APP plantean dos tipos de dificultades: la identificación de las pacientes con mayor riesgo de PP y la elección de un tratamiento adecuado en función del nivel de riesgo y de la causa supuesta de la APP. En los últimos 10 años han aparecido nuevos métodos de detección selectiva del PP y ha evolucionado su tratamiento.

Factores de riesgo y causas de prematuridad espontánea

Las etiologías del PP pueden subdividirse en factores de riesgo y en causas directas. En la práctica, la distinción es difícil, porque el límite entre causa y factor de riesgo es poco preciso. Se intenta establecer una relación causal entre un factor de exposición y el PP cuando existe una explicación fisiológica científica, cuando existe una asociación fuerte con el PP y cuando la prevención o el tratamiento de este factor puede prolongar la gestación. Si no se cumplen todos estos parámetros, se habla de causas indirectas (o factores de riesgo). Esta distinción conlleva una parte de arbitrariedad, porque a veces es difícil afirmar una relación causal.

Causas de parto prematuro espontáneo

Se consideran como factores directos las causas infecciosas, uterinas y placentarias (placenta previa).

Causas uterinas

La APP se relaciona con una distensión uterina o con una incompetencia istmocervical

Insuficiencia istmocervical

La incompetencia istmocervical se define de forma clásica por un problema mecánico funcional del cuello uterino que se traduce en un aborto tardío en el 2.º trimestre sin que la paciente sienta contracciones uterinas. Desde el punto de vista clínico, se admite que se trata, en la forma típica, de un fenómeno que aparece de forma súbita, imprevisible, precedido de ninguna o pocas modificaciones cervicales clínicas. No obstante, es posible que los partos muy prematuros o las rupturas prematuras de membranas antes de las 32 SA se relacionen también con una insuficiencia istmocervical. Se piensa en este diagnóstico con base en los antecedentes de las pacientes cuando existen datos previos de aborto tardío o de parto muy prematuro. La histerografía permite apoyar el diagnóstico cuando existe una insuficiencia anatómica, pero la normalidad de esta exploración no hace posible descartar una insuficiencia funcional. El valor diagnóstico de la prueba con el dilatador de Hegar no se ha validado.

Malformaciones uterinas

Las causas clásicas son sobre todo las malformaciones uterinas: útero hipoplásico, unicorno, bicorne o tabicado. El riesgo de PP sería del orden del 25-47%. El dietilestilbestrol (DES) es una hormona sintética análoga a los estrógenos. Se utilizó en la década de 1960 con la intención de reducir el riesgo de aborto precoz, de hipertensión arterial gestacional durante el embarazo y de PP. Su empleo se interrumpió en 1971 en Estados Unidos y en Francia en 1977 ante la constancia de sus efectos perjudiciales, en especial por las hipoplasias, malformaciones uterinas y adenocarcinomas de células claras en las niñas expuestas en el período intrauterino al DES. El riesgo de PP se multiplicaría por un factor de 2-5 en caso de exposición intrauterina al DES. Este exceso de riesgo estaría relacionado con las malformaciones uterocervicales y con la existencia

frecuente de una insuficiencia asociada. Sólo afecta a las mujeres nacidas antes de 1977.

Embarazos múltiples

Los niños nacidos vivos a partir de embarazos gemelares representan el 17% de los partos prematuros y el 20% de los nacimientos de peso inferior a 2.500 g, mientras que sólo suponen un 2,6% del total de los partos; el 44% de estos nacimientos se acompaña de un PP, y de ellos un tercio se produce antes de las 32 SA. Las explicaciones propuestas son sobre todo la distensión uterina y una ruptura prematura de membranas más frecuente que en los embarazos únicos. Los embarazos múltiples tienen un impacto considerable sobre la prematuridad, ya que su exclusión disminuye un 1% la tasa global de prematuridad y un 1,2% la tasa global de nacidos de menos de 2.500 g

Polihidramnios

Se define como un índice amniótico superior a 24 cm y puede ser indicativo de una fetopatía subyacente (diabetes, aloinmunización, infecciones por parvovirus B19, malformaciones fetales o enfermedades placentarias). Es idiopático en alrededor del 60% de los casos. El efecto sobre la contractilidad uterina y las modificaciones cervicales del hidramnios serían sobre todo de tipo mecánico (sobredistensión uterina). El aumento del riesgo de PP se demuestra sobre todo en caso de una enfermedad subyacente que provoque un hidramnios grave, en especial si el índice amniótico es superior a 30 cm.

Causas placentarias: placenta previa

Se asocia a un riesgo multiplicado por 6-7 de PP. Este incremento de riesgo también se relaciona con la prematuridad provocada en caso de metrorragia que comprometa el pronóstico materno o fetal.

Causas infecciosas

Numerosos trabajos, tanto de investigación básica como clínicos, señalan a la infección amniocoriónica como uno de los principales responsables de PP. La prevalencia de la infección es tanto más elevada cuando el término es precoz o si existe una ruptura prematura de membranas. La relación entre infección y/o inflamación y PP se ha estudiado de forma directa por el análisis del líquido amniótico (LA) en caso de APP con o sin ruptura prematura de membranas, pero también in vitro y en varios modelos experimentales con animales para intentar analizar los mecanismos. Se ha descrito con mucha frecuencia una asociación entre ciertos microorganismos patógenos relacionados con las enfermedades de transmisión sexual y el PP. Los análisis histológicos de la placenta de pacientes hospitalizadas por PP, con o sin ruptura de membranas, muestran una asociación muy fuerte entre las lesiones inflamatorias de la placenta y de la membrana y el PP. En los casos de PP es más frecuente encontrar una invasión bacteriana del LA. Por último, la positividad de los marcadores séricos de inflamación (proteína C reactiva [CRP]) son predictivos de no respuesta a la tocólisis y de PP. La comparación de dos grupos de pacientes con o sin invasión bacteriana del LA muestra una prevalencia mucho mayor de PP y un intervalo más corto entre el diagnóstico de APP y el parto en el grupo infectado. La prevalencia de la infección es mayor en caso de mala respuesta al tratamiento tocolítico.

El último argumento a favor de una relación causal entre infección y PP es la eficacia del tratamiento antibiótico para prolongar los embarazos en caso de APP con ruptura de las membranas. Varias hipótesis fisiopatológicas pueden explicar una infección amniocoriónica : un ascenso a partir de la flora vaginal, una diseminación hematógena y un paso transplacentario, un paso retrógrado a partir de la cavidad peritoneal por las

trompas de Falopio y una contaminación iatrogénica (amniocentesis). Una hipótesis fisiopatológica que prevalece en la actualidad es la siguiente: a partir de una colonización bacteriana coriodecidual se produce una respuesta mixta, tanto del organismo materno como del feto. En la madre, esta activación se traduce en una producción local de mediadores de la inflamación (citocinas como las interleucinas [IL]-6 o IL-8, o el factor de necrosis tumoral [TNF]- α), una activación y una infiltración por polimorfonucleares neutrófilos que provocan una producción de prostaglandinas, una maduración cervical y contracciones uterinas. En el feto, el aumento de la producción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) provoca una elevación de la producción de cortisol fetal, cuyo efecto sería estimular la producción de prostaglandinas

Un gran número de publicaciones ha analizado la asociación existente entre PP e infección. Los riesgos relativos o cocientes de posibilidades (odds ratio, OR) encontrados son, por lo general, de 1,5-3 en función del tipo de infección y del microorganismo. De forma muy esquemática, se produce un aumento del riesgo de PP en caso de: infección materna sistémica como pielonefritis, fiebre tifoidea, neumonía y paludismo:

- *infección urinaria baja o alta*, ya sea o no sintomática la colonización bacteriana de las vías urinarias bajas es frecuente en la mujer embarazada y puede ser asintomática en el 5-10% de los casos, o manifestarse en forma de cistitis en el 1-2% de las pacientes. En todos los casos, debe tratarse para prevenir el riesgo de pielonefritis. Es probable que el riesgo de PP esté aumentado en las cistitis o en caso de colonización bacteriana. El metaanálisis de Romero et al demuestra que una bacteriuria asintomática se asocia a un riesgo más elevado de PP y de bajo peso al nacer. Este incremento del riesgo también está presente en las bacteriurias o en las infecciones urinarias *por estreptococo B*. Además, el tratamiento de la bacteriuria reduce el riesgo de P en las pacientes que hayan

tenido un cultivo positivo; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

- *Colonización/infección bacteriana vaginal o cervical* anómala: la sífilis, el gonococo y la vaginosis bacteriana Aumentan el riesgo de PP. La vaginosis bacteriana se ha investigado con detalle. El estudio más reciente y que posee la mayor muestra. ($n=12.997$) es el de Klebanoff et al. Los autores encuentran una OR de 1,4 (intervalo de confianza [IC] 95%: 1,1-1,6) en caso de vaginosis bacteriana. Este riesgo es similar al encontrado en el Preterm Prediction Study. Además, esta OR no varía en función del momento en el que se diagnostica la vaginosis bacteriana, al contrario de lo que se había encontrado en el metaanálisis de Leitich .En cambio, la adquisición durante la gestación podría ser un factor agravante del riesgo de PP. El aumento del riesgo de PP es posible, aunque está discutido, para *Chlamydia trachomatis*, el estreptococo B en caso de colonización masiva, *Escherichia coli* o para *Trichomonas*. Por último, no se ha demostrado con claridad una asociación entre el estado de portadora vaginal de *Mycoplasma* y el PP; invasión bacteriana intraamniótica: la realización de amniocentesis, en caso de APP con membranas intactas o rotas, en los países anglosajones, ha demostrado la frecuencia de la invasión subclínica del LA. Ésta puede alcanzar el 20-30% si las membranas están intactas y el 40-50% si están rotas. Además, la presencia de bacterias en el LA se asocia a PP y a infección neonatal. La búsqueda mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de fragmentos de ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano en el LA es una técnica reciente. Se trata de un método muy sensible que permite detectar una cantidad demasiado pequeña de los microorganismos como para ser demostrada por las técnicas de cultivo clásicas. No obstante, la repercusión clínica de los microorganismos detectados con la ayuda de estas técnicas es discutible, debido a su sensibilidad muy elevada. No obstante, Yoon et al demuestran que una PCR positiva para *Ureaplasma urealyticum* se asocia a PP (34,7 SA en caso de PCR negativa frente a 30,6 SA; $p<0,001$).

Factores de riesgo de parto prematuro espontáneo

Numerosos estudios epidemiológicos han permitido demostrar algunos factores de riesgo que suelen clasificarse como factores socioeconómicos o antropométricos y como aquellos relacionados con los antecedentes obstétricos de las pacientes.

Factores de riesgo de parto prematuro (PP) y nivel de riesgo.

	Relación con el PP	Nivel de riesgo ^b
Factores de riesgo individuales, socioeconómicos y conductuales		
raza negra	sí	1-2
soltería	sí	1-2
nivel socioeconómico muy bajo	sí	1-2
tabaco	sí	1-2
mal control prenatal	probable	1-3
drogas	probable	1-2
Edad 35 años	discutida	
ganancia de peso materna	no	
alcohol	no	
cafeína	no	
empleo con actividad física	discutida	
peso materno bajo antes de la gestación	discutida	
talla baja	discutida	
Estrés	probable	1-2
Antecedentes		
FIV	sí	1-2
PP	sí	2-4
aborto tardío	sí	2-6 ^a
exposición intrauterina al dietilestilbestrol	sí	2-5
malformación uterina y cervical	sí	2-4
paridad	no	
intervalo corto entre los dos últimos embarazos	no	
antecedentes familiares	discutida	
Factores de la gestación actual		
FIV	sí	1-2
anomalías placentarias (placenta previa)	sí	4-6
metrorragias	sí	3-4
embarazo múltiple	sí	4-10
infecciones urogenitales	sí	1-3
relaciones sexuales durante la gestación	no	

FIV: fecundación in vitro.

^a: en función del número de antecedentes.

^b: los niveles de riesgo (riesgos relativos o cociente de posibilidades) se muestran a título indicativo en función de los resultados de los estudios citados en el texto.

Factores relacionados con los antecedentes de las pacientes

Los antecedentes personales de abortos de repetición, de fecundación in vitro y de PP son factores de riesgos reconocidos de PP. Podría existir una relación tenue con el PP en

caso de multiparidad (= 3), de un intervalo breve entre dos embarazos o de una interrupción voluntaria de la gestación en el primer trimestre.

Paridad e intervalo corto entre dos embarazos

Los estudios son muy contradictorios sobre el efecto de la paridad y de un intervalo corto entre dos embarazos, y por sí solos estos criterios no son factores de riesgo. En cambio, es probable que la asociación se deba a otros factores y que sólo ciertos subgrupos de primíparas o de grandes múltiparas presenten un riesgo elevado de PP.

Antecedentes de PP o de aborto tardío

Se trata de los principales factores de riesgo, que se encuentran de forma sistemática en los estudios, incluso tras el ajuste de los factores de confusión socioeconómicos. Este riesgo aumenta con el número de accidentes anteriores. Puede estar en relación con la existencia de una insuficiencia istmocervical.

Aborto espontáneo e interrupción voluntaria del embarazo

Con uno o dos antecedentes, la mayoría de los estudios no encuentra asociación con el PP. Cuando el número de episodios alcanza tres y más, los resultados son contradictorios. La hipótesis fisiopatológica sería la formación de una insuficiencia istmocervical de origen traumático en el momento de la dilatación cervical y del legrado.

Infertilidad.

Las pacientes que han desarrollado su gestación mediante fecundación in vitro parecen tener más riesgo de sufrir un PP, incluso tras el ajuste de la mayor frecuencia de embarazos múltiples en estas pacientes. Una posibilidad no demostrada es la existencia

de factores de riesgo común, por ejemplo inflamatorio o infeccioso, de infertilidad y de PP. Otros autores han propuesto la hipótesis de un mayor intervencionismo médico en este grupo de gestaciones. Un trabajo danés reciente realizado sobre las historias clínicas de 45.519 pacientes muestra un aumento moderado del riesgo de PP en caso de infertilidad (espontánea y provocada) con una OR ajustada respecto a los otros factores de riesgo de PP antes de las 37 SA de 1,38 (IC 95%: 1,14-1,69).

Factores relacionados con una enfermedad durante la gestación

Se trata a menudo de causas de PP provocado. No obstante, la hipertensión arterial, la diabetes y cualquier enfermedad crónica materna parecen susceptibles de aumentar igualmente el riesgo de PP espontáneo.

Síndromes vasculorrenales

Se asocian a un riesgo relativo ajustado de 4,2 en el , cuando existe proteinuria e hipertensión, con independencia de factores de confusión asociados como los embarazos gemelares. Sin embargo, este tipo de enfermedad es una causa destacada de PP inducidos y los estudios que sólo tienen en cuenta los partos prematuros espontáneos encuentran un menor aumento del riesgo de PP estudio de Cardiff.

Diabetes

La diabetes gestacional aumentaría sobre todo la prematuridad inducida (OR: 1,8; IC 95%: 1,3-2,4), mientras que una diabetes previa a la gestación multiplica el riesgo de PP por 2-3. Hedderson et al demuestran, en una cohorte de 46.230 pacientes, que la diabetes gestacional aumenta el riesgo de PP espontáneo con un riesgo relativo (RR) de 1,23 (IC 95%: 1,08-1,41) cuando la prueba de O'Sullivan es patológica y un RR de 1,42

(IC 95%: 1,15-1,77) cuando dicha prueba y la hiperglucemia provocada por vía oral (HPVO) (con 100 g de glucosa) son patológicas.

Criterios socioeconómicos, antropométricos y relacionados con el modo de vida

Su análisis es difícil, porque estos factores suelen ser complejos y los sesgos de confusión también son posibles en estos casos.

Origen étnico

Incluso tras el ajuste sobre los otros factores de riesgo conocidos, las mujeres de raza negra tienen el doble de riesgo de sufrir un parto prematuro respecto a las de raza blanca. Aunque es probable que intervengan factores socioeconómicos y médicos (que difícilmente se tienen en cuenta en los análisis), esta diferencia podría ser en parte genética, como es probable que lo sea la diferencia de duración de la gestación de 1 semana como promedio entre las mujeres de raza negra y blanca.

Estado civil

Los estudios encuentran de forma unánime como factor de riesgo de PP el hecho de que la mujer viva sola.

Estatus socioeconómico

Este estatus se define de forma variable según los estudios que se centran en los criterios relacionados con la educación, la profesión y el entorno familiar. Además, estos criterios están muy relacionados con todos los demás factores demográficos, étnicos o ambientales. Por tanto, es difícil aislar los factores de riesgo precisos incluso aunque el estatus de bajo nivel socioeconómico se encuentra casi siempre asociado al PP.

Factores psicosociales

En este caso el estatus también se define de forma variable según los estudios sobre los criterios relacionados con la ansiedad, la actitud de la mujer frente a su embarazo, los acontecimientos de la vida y la ayuda social. Los resultados de los estudios son contradictorios, debido con probabilidad a lo difícil que resulta medir con precisión estos criterios . Un trabajo realizado con 2.593 mujeres extraídas de la población general encuentra una asociación entre el estrés (medido con una escala de puntuación) y el PP, pero la OR es de 1,16 . En un trabajo prospectivo, Dole et al muestran un aumento del riesgo de PP en caso de ansiedad (RR: 2,1, IC 95%: 1,5-3,0) o en caso de acontecimientos que tengan una repercusión psicológica negativa durante la gestación (RR=1,8; IC 95%: 1,2-2,7).

Criterios relacionados con la profesión

La mayor parte de los estudios recientes muestra que las mujeres que trabajan tienen un menor riesgo de PP. Sin embargo, aunque los resultados de los estudios son contradictorios, un trabajo físico o psicológico difícil se asociaría a un PP.

Peso y talla maternos

Aunque algunos estudios hayan encontrado que las mujeres con talla y peso bajos antes de la gestación tenían un riesgo aumentado de PP, tras el ajuste respecto a los principales factores de confusión (raza, nivel socioeconómico, etc.), la asociación parecía mucho menos evidente. No obstante, un estudio prospectivo reciente parece mostrar que las mujeres embarazadas con un índice ponderal bajo tienen un mayor riesgo de PP tras un análisis multifactorial. Además, la mayoría de los estudios encuentra una asociación

neta entre una ganancia escasa de peso materno y un PP.

Dieta y estado nutricional

La asociación entre el estado nutricional y el PP no se ha demostrado. La mayor parte de los estudios recientes no encuentra asociación entre anemia y PP. Algunos trabajos han encontrado una asociación entre el PP y las carencias de hierro, zinc o de otros oligoelementos; no obstante, en pocas ocasiones existe un ajuste respecto a los factores de confusión mayores, y los ensayos que analizan el empleo de suplementos suelen ser Negativos.

Tabaco

En la actualidad existen argumentos sólidos para afirmar que el tabaco se asocia de forma moderada al PP. Cuanto mayor es el consumo, mayor es el riesgo.

Alcohol

Parece establecido que el consumo de alcohol no provoca riesgo de PP, salvo quizá en caso de consumo muy elevado.

Acceso al sistema sanitario

Parece demostrado que las pacientes cuya vigilancia prenatal es nula o escasa (pocas consultas, ausencia de primera visita antes del fin del segundo trimestre) tienen un mayor riesgo de PP. No obstante, esta asociación podría estar relacionada con otros factores especialmente frecuentes en estas pacientes (psicosociales, económicos, etc.). Además, los programas de mejora de la vigilancia prenatal son contradictorios en lo que respecta a su impacto sobre la prematuridad

Por último, numerosos factores de riesgo se asocian al PP (antecedentes obstétricos, condiciones sociodemográficas, factores de la gestación actual, puntuaciones, factores nutricionales, ambientales, psicológicos, signos clínicos). No obstante, esta asociación suele ser muy débil (excepto un antecedente idéntico) y el empleo de estos criterios para estimar el riesgo de PP implica un número considerable de falsos positivos y de falsos negativos. Además, estos factores suelen ser interdependientes. En definitiva, cuando se analizan estudios amplios, en la mayoría de los partos prematuros no se encuentra una causa verdaderamente identificable.

Evaluación del riesgo de parto prematuro espontáneo

Evaluar el nivel de riesgo de PP es fundamental para un tratamiento correcto de las pacientes. Esta valoración se realiza en dos etapas. La primera se basa en la anamnesis y el contexto clínico, y permite definir el tipo de población:

- de «pacientes asintomáticas» a partir de las que se identifican las pacientes de «bajo» o de «alto riesgo» según la ausencia o la presencia de antecedentes o de factores de riesgo de PP;
- de «pacientes sintomáticas» por el hecho de presentar signos clínicos de APP.

La segunda etapa se basa en las pruebas complementarias (ecografía del cuello uterino, fibronectina) cuya pertinencia diagnóstica depende de la prevalencia del PP en la población estudiada.

Métodos diagnósticos de primera línea

Son el estudio de los factores de riesgo, la búsqueda de contracciones uterinas o de modificaciones cervicales en la exploración clínica. Su empleo a veces se cuestiona por los estudios que muestran su escaso impacto sobre la tasa de PP . No obstante, estos

medios forman parte de la exploración clínica habitual en la consulta.

Índices de riesgo

Pueden realizarse en la población general. Desde hace muchos años se ha propuesto la identificación, desde el inicio de la gestación, de un grupo de alto riesgo de PP mediante índices . Dichos índices emplean criterios obtenidos de la anamnesis, del contexto social, de los hábitos de vida de la mujer y de algunos síntomas durante la gestación. A pesar de la impresión favorable de los primeros estudios, la predictividad de estos índices es baja, como se ha descrito en un gran número de estudios. Una de las razones es que muchos PP aparecen en pacientes sin factores de riesgo identificados por los marcadores habituales. En la práctica, muchas veces la sensibilidad es inferior al 50%, e incluso al 25%, con un valor predictivo positivo (VPP) del 20-40%; la consecuencia directa es que menos de un 50% de las mujeres que van a tener un parto prematuro se detectará y que una mayoría de mujeres con un índice de riesgo elevado va a sufrir un gran número de intervenciones inútiles. De este modo, Creasy y Guinn describen los índices más predictivos, pero identifican menos del 50% de los PP con un VPP del 35-47% . Es probable que esto se relacione en parte con el elevado peso representado por el antecedente de PP en todos estos índices mientras que casi la mitad de los PP se produce en nulíparas. En el estudio estadounidense Preterm Prediction Study, los autores han construido, a partir de una población de 2.929 mujeres extraídas de la población general, el mejor modelo posible basado en los criterios asociados al PP en el estudio . Tras el análisis de más de 100 parámetros, los criterios conservados en el modelo fueron la raza, un antecedente de PP, un índice ponderal bajo, la existencia de contracciones uterinas en las dos últimas semanas, la existencia de metrorragias durante la gestación y un índice de Bishop elevado. Por desgracia, este índice sólo identifica una minoría de

mujeres que van a tener un PP. Las sensibilidades son del 24,2 y 18,2%, con VPP del 28,6 y 33,3% para las nulíparas y multíparas, respectivamente.

Contracciones uterinas

La valoración del número y de la intensidad de las contracciones uterinas medidas por autopalpación es muy decepcionante, pues se correlaciona muy poco con la monitorización. El registro sistemático de las contracciones uterinas carece de interés en la población general para evaluar el riesgo de PP. Aunque el valor predictivo es mejor en la población sintomática, su interés es muy limitado porque la relación significativa sólo se encuentra de forma muy tardía, en las 24 horas que preceden al PP. Aparte de estas salvedades, puede tratarse de un signo de alerta que debe tenerse en cuenta.

Modificaciones cervicales valoradas por el tacto vaginal

Está bien demostrado que las modificaciones cervicales se asocian a PP . En la población general, la asociación entre modificaciones cervicales y PP está clara, con un riesgo elevado en caso de cuello corto o abierto entre las 24-28 SA. No obstante, el escaso valor diagnóstico del tacto vaginal provoca un gran número de falsos positivos y negativos y su valor como prueba de detección selectiva está en entredicho. Una de las razones principales es la falta de precisión y de reproducibilidad de esta exploración. Por último, la práctica sistemática del tacto vaginal no parece permitir una reducción del número de partos prematuros. De este modo, en un ensayo europeo aleatorizado realizado con 5.600 mujeres, la tasa de prematuridad era comparable entre el grupo de mujeres que se habían sometido a una media de seis tactos vaginales durante su gestación y el grupo control, en el que se había realizado una media de un tacto.

En caso de APP, el tacto vaginal es el criterio principal para apreciar la gravedad y el

pronóstico de la APP. Por desgracia, su valor predictivo está marcado también en este caso por un número elevado de falsos positivos y negativos. Una de las consecuencias es que muchas pacientes son hospitalizadas sin que tengan un riesgo elevado de PP. En países como Francia, la APP es la primera causa de hospitalización materna, y supone el 38% de las indicaciones . Por otro lado, muchas pacientes de riesgo elevado no se hospitalizan y no se benefician de un tratamiento que permitiría reducir las consecuencias del PP (prolongación de varios días de la gestación, lo que permitiría administrar corticoides y trasladar en ocasiones a la paciente a un centro adecuado).

Por tanto, este marcador clásico ha recibido numerosas críticas en estos últimos años por los defensores de nuevos marcadores que parecen más adecuados. Sin embargo, su valor predictivo está lejos de ser nulo. En un estudio prospectivo realizado con 255 pacientes en 11 maternidades de nivel I en Wisconsin, sobre los factores predictivos de PP, cuando la paciente acudía a consulta por contracciones uterinas, Hueston et al encontraron que la presencia de una ruptura prematura de membranas o de un cuello corto tiene una sensibilidad del 71% y una especificidad del 98% respecto a un parto en los 7 días siguientes. Este autor concluye que dichos criterios poco costosos podrían permitir, con un buen grado de pertinencia, decidir la hospitalización, el traslado a un centro de nivel III y la administración de corticoides.

Métodos diagnósticos de segunda línea

Están representados sobre todo por la ecografía del cuello uterino y la fibronectina. De ellos, el que está más generalizado en la actualidad es la ecografía endovaginal del cuello uterino. La fibronectina presenta un valor diagnóstico similar, pero requiere un material adicional y no ofrece imágenes ni posibilidad de gradación entre un riesgo elevado o uno bajo de PP, como sí lo permiten las mediciones ecográficas. Por último, su puesto como

complemento de la ecografía aún no está claramente definido, incluso aunque las publicaciones recientes permitan pensar que podría tener un papel en el tratamiento clínico. Además, la detección de citocinas cervicovaginales proinflamatorias sigue siendo aún del dominio de la investigación clínica a pesar de que los recientes avances permitan esperar la puesta a punto de marcadores sencillos de infección neonatal o de PP en las secreciones vaginales.

Ecografía del cuello uterino

La ecografía endovaginal del cuello uterino ofrece, frente al tacto vaginal, una reproducibilidad muy buena, con una variación interobservador del 5-10%, una valoración de toda la longitud del cuello (cuya porción supravaginal no puede medirse mediante la exploración clínica) y una apreciación del orificio interno. Este estudio permite también disponer de medidas precisas y más objetivas para los distintos implicados en la asistencia de la paciente que las descripciones utilizadas por la exploración clínica. El valor diagnóstico de la ecografía cervical se ha estudiado tanto en población de bajo riesgo como de alto riesgo de PP (embarazos gemelares) o sintomática. No obstante, aunque su valor diagnóstico, cuando se emplea en una población que haya tenido sintomatología clínica de APP, está validada por varios estudios, sus aplicaciones clínicas y sobre todo los límites de sus indicaciones no están del todo definidos. Además, la ampliación de su uso a las pacientes asintomáticas parece presentar poco interés.

Técnica de medición

Entre las diferentes técnicas ecográficas de valoración del cuello uterino, la vía endovaginal ofrece los mejores resultados en comparación con las vías suprapúbica y transperineal. La vía abdominal se ha abandonado debido a las dificultades para obtener

una imagen interpretable en algunos casos (presentación baja, dificultad de paso de los ultrasonidos) y de la distancia entre el transductor y el cuello, lo que hace que la medición sea menos precisa.

- La vía transperineal también se ha estudiado. Los resultados difieren según los estudios, pero la factibilidad parece peor, del orden del 80%. Además, en un trabajo que comparaba las vías endovaginal y transperineal en 102 pacientes, los autores demuestran una mala correlación entre las dos técnicas ($R=0,38$), una mala apreciación del orificio interno y una variabilidad considerable (= 20% en el 33% de los casos) respecto a la ecografía endovaginal
- La técnica de realización de la ecografía endovaginal es la siguiente: un transductor endovaginal de 5-7 MHz se emplea en una paciente en decúbito supino con la vejiga vacía. El cuello se identifica en una proyección sagital y se mide su longitud (distancia entre los orificios externo e interno cerrado), así como la de una posible protrusión de las membranas amnióticas (Figura 1)

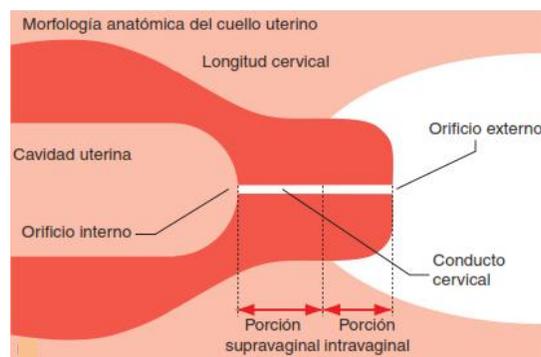


Figura 1. Esquema de un corte sagital del cuello uterino.

La técnica es realizable en casi el 100% de los casos y la variabilidad inter o intraobservador es inferior al 10%

En un estudio prospectivo realizado en 47 pacientes, las medidas efectuadas por dos

ecografistas diferentes coincidían en 1 mm casi en el 74% de los casos (coeficiente de correlación del 0,53%). El principal sesgo que produce un error de medida es la aplicación exagerada del transductor, que provoca una elongación artificial del cuello y un cierre del orificio interno si éste está ligeramente abierto. Por tanto, es preciso saber retroceder ligeramente el transductor, una vez que se obtiene una imagen satisfactoria, y tomar varias medidas, de las que sólo se conserva la más corta.

Para algunos autores, esta medición «pasiva» puede completarse por una de tipo «activo», realizada de forma paralela a una presión fúndica moderada, para buscar una modificación cervical que traduciría una incompetencia. El umbral que define la enfermedad es variable según los estudios y depende del tipo y del nivel de riesgo en la población estudiada. Estos umbrales se calculan en la mayoría de las ocasiones mediante una curva de eficacia diagnóstica que permite determinar el mejor compromiso entre especificidad y sensibilidad para la detección selectiva del PP.

Los criterios que definen un riesgo de PP que suelen emplearse son la abertura del orificio interno y una longitud inferior a 25-30 mm. Puede existir una protrusión de las membranas amnióticas y se define por una dilatación del orificio interno con una saculación cuya profundidad puede ser registrada. El parámetro que suele emplearse de forma más generalizada y estudiada es la longitud del cuello que se mide del orificio interno cerrado al orificio externo. Un cuello normal está cerrado en toda su longitud.

Utilización de la ecografía cervical en las pacientes asintomáticas

Es probable que un estudio de detección selectiva en las pacientes asintomáticas fuese uno de los mejores métodos para disminuir la tasa de PP, ya que permitiría tratar de forma profiláctica antes de la aparición de la sintomatología clínica. La publicación que

hace referencia a ello es el estudio prospectivo multicéntrico de Lams et al realizado en casi 3.000 pacientes y que incluía dos valoraciones ecográficas a las 24 y 28 SA . Estos autores muestran la existencia de una relación significativa entre la disminución de la longitud del cuello medida mediante ecografía endovaginal y un parto antes de las 35 SA. Esta relación es continua, es decir, que no existe un umbral a partir del que exista un riesgo. De este modo, en lugar de las nociones de competencia o incompetencia istmocervical, los autores proponen la idea de una competencia variable del cuello en función de su longitud. En un trabajo más reciente, Lams et al estudiaron la pertinencia diagnóstica de un índice de Bishop =4 y de la ecografía del cuello (umbral fijado en 25 mm) a las 24 SA en una población de bajo riesgo ($n=2.107$) .La prevalencia de PP antes de las 35 SA en este grupo fue del 3,04% (64 pacientes). La sensibilidad y el VPP son respectivamente del 23 y 9% para el índice de Bishop y del 39 y 14% para la ecografía del cuello. El VPP es más elevado cuando las dos pruebas positivas se aceptan como criterio de decisión, pero con una sensibilidad que no es superior al 14%. Por último, la especificidad, que fue del 92% en este trabajo, lo convierte en una mala exploración de detección selectiva en una población de bajo riesgo y tiene un número demasiado elevado de falsos positivos. Taipale et al, en un análisis realizado con 3.694 pacientes de bajo riesgo, demostraron que si el umbral aceptado está comprendido entre 25-29 mm, la sensibilidad de la detección es del 6-19% y el VPP del 13-39% . Otros autores también han encontrado cifras similares. Por tanto, la ecografía del cuello no es una buena prueba de detección selectiva en la población de bajo riesgo, debido al excesivo número de pacientes con riesgo de PP que no se detectan, y por el elevado número de falsos positivos, que provocan medidas preventivas inútiles. Por último, aún está por determinar el tratamiento «adecuado» o «eficaz» de estas pacientes, al igual que el de las pacientes asintomáticas con un cuello corto en la ecografía.

Aplicaciones de la ecografía cervical en las pacientes sintomáticas

En este punto surge la duda de si es necesario emplear la ecografía en las pacientes que presentan una amenaza clínica de PP. Cuando la población estudiada incluye estas pacientes seleccionadas, la prevalencia de PP aumenta (del 20 al 50% según los estudios), lo que explica el mayor valor diagnóstico de las pruebas utilizadas. Numerosos estudios realizados durante los últimos diez años han validado el valor diagnóstico de la ecografía en una población sintomática. En una población de mujeres que presentan una APP, los diferentes autores encuentran sensibilidades que van del 60 al 100% y VPP que oscilan del 13 al 70% con un valor predictivo negativo (VPN) que suele ser superior al 90%. Por otra parte, todos los estudios que comparan el tacto vaginal con la ecografía del cuello concluyen que la ecografía es superior. No obstante, estos estudios no suelen tener en cuenta algunos criterios de la exploración clínica (consistencia del cuello, altura de la presentación). Ahora bien, la consistencia del cuello o distensibilidad es un criterio de madurez cervical.

Los objetivos que motivan la utilización de la ecografía del cuello son, en esencia, disminuir el número o la duración de las hospitalizaciones y orientar el tratamiento hacia las pacientes con mayor riesgo. Aunque se acepta el valor diagnóstico elevado de la ecografía en las pacientes con sintomatología clínica, sus implicaciones clínicas y sobre todo el beneficio esperado no se han demostrado. Los riesgos relacionados a la adición de esta técnica complementaria a la exploración clínica son de dos tipos: el de remitir sin razón a las pacientes sintomáticas (el VPN no es del 100%) y el de tratar sin motivo a las pacientes poco sintomáticas pero que tengan una modificación cervical en la ecografía. Un estudio que ha intentado evaluar el impacto de la ecografía cervical sobre el tratamiento y el riesgo demuestra una disminución del número y de la duración de la hospitalización sin aumentar la tasa de PP (1.827 días de hospitalización por APP de

1991 a 1992 y 869 días de 1993 a 1994, $p < 0,001$), pero se trata de un estudio retrospectivo sobre dos períodos diferentes. La posibilidad de que existan factores de confusión relacionados con la evolución en el tiempo del tratamiento de la APP relativiza estos resultados.

Fibronectina

La fibronectina fetal es una glucoproteína extracelular localizada en la decidua y en las membranas fetales. Su presencia en las secreciones cervicovaginales es normal hasta las 20 SA, pero no después. Su determinación puede realizarse, bien por inmunofluorescencia (análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas [ELISA]) con un anticuerpo específico, y se suele aceptar un umbral de 50 ng/ml como predictivo de PP, o bien mediante una prueba rápida colorimétrica a la cabecera de la paciente. La fibronectina es objeto de numerosas publicaciones bibliográficas. Su pertinencia diagnóstica, como sucede con la longitud cervical, puede esquematizarse en función del tipo de población sometida a la prueba. Dos metaanálisis recientes han evaluado la pertinencia diagnóstica de esta prueba en la población asintomática (de bajo o alto riesgo) o sintomática. La pertinencia diagnóstica es igual de adecuada que la de la ecografía, sigue las mismas variaciones en función del tipo de población estudiada y suscita los mismos comentarios y reservas en cuanto a sus utilizaciones prácticas. A diferencia de la ecografía cervical, el impacto de la utilización de la fibronectina sobre el tratamiento de las pacientes se ha evaluado por tres estudios prospectivos aleatorizados en función del empleo o no de dicho. Las dos cuestiones a las que se intentaba responder en estos ensayos eran las siguientes: la introducción de la fibronectina en un brazo del estudio: ¿permite reducir la morbilidad fetal?, ¿permite optimizar el tratamiento materno? Estos trabajos mostraban que la introducción de la fibronectina no modifica el término del parto

(gracias a la mejora del tratamiento inducido por esta exploración) y no reduce el riesgo de PP. Además, la introducción de la fibronectina no permite reducir la duración de la hospitalización. No obstante, cuando el grupo «fibronectina» se considera por separado, las pacientes fibronectina + permanecen hospitalizadas más tiempo que las pacientes fibronectina - en dos de los tres estudios. Las explicaciones de estos resultados son múltiples: otros métodos diagnósticos se emplean de forma simultánea y disminuyen el interés potencial de la fibronectina, el impacto del tratamiento sobre el PP parece bastante modesto, el impacto de la duración de la hospitalización sobre el riesgo de PP parece casi nulo. Por todas estas razones, la adición de la fibronectina a los métodos existentes, y en especial a la ecografía cervical, parece tener un interés bastante marginal.

Tratamiento de la amenaza de parto prematuro

El tratamiento de la APP no ha experimentado grandes cambios en los últimos diez años y en la actualidad es objeto de actitudes bastante consensuadas. Los diferentes puntos del tratamiento son el reposo, la corticoterapia y la tocólisis así como el tratamiento de las pacientes asintomáticas de alto riesgo. Un prerrequisito indispensable en todo tratamiento es realizar un estudio materno y fetal durante el ingreso de las pacientes por una APP. Incluye una anamnesis detallada y un análisis preciso del contexto clínico en busca de una enfermedad asociada (infecciosa o no) que hubiese podido ser el factor desencadenante de la APP. El estudio materno se completa con unas pruebas analíticas en busca sobre todo de una infección asociada (muestra vaginal, estudio citobacteriológico urinario [ECBU], hemograma completo, CRP). El estudio fetal es sistemático e incluye el ritmo cardíaco y la ecografía fetales. Esto permite controlar la vitalidad y los datos biométricos fetales, así como investigar un factor desencadenante o asociado (hidramnios, RCIU, etc.). También se realiza un estudio preterapéutico

adecuado.

Hospitalización y reposo

El efecto de la actividad física y del estrés sobre el aumento de la contractilidad uterina es un hecho admitido. Hacer reposo es una de las medidas esenciales adoptadas en caso de APP. A menudo produce por sí sola una disminución de la contractilidad uterina. En la práctica, no se ha demostrado el beneficio del reposo estricto prolongado en una estructura hospitalaria y no tiene razón de ser, salvo en casos especiales. La revisión de la bibliografía realizada por Goldenberg et al que estudiaba el reposo estricto en cama en el hospital frente a quedarse en casa no permite establecer conclusiones. La eficacia del reposo estricto durante períodos muy prolongados carece de beneficio demostrado y podría aumentar el riesgo de las complicaciones por decúbito de tipo trombótico. Sólo pueden establecerse algunas excepciones en caso de APP muy graves cuando el parto parece inminente. Además, el tratamiento habitual en caso de APP incluye una hospitalización en la fase aguda seguida de un tratamiento domiciliario por una matrona. Esta actitud está confirmada por la eficacia equivalente del reposo domiciliario. El acortamiento de la duración de la hospitalización inicial no parece influir de forma desfavorable sobre el riesgo de PP. Goulet et al han comparado, en un trabajo prospectivo y aleatorizado sobre 250 pacientes, una hospitalización breve o más prolongada. Estos autores demuestran, para duraciones de la estancia hospitalaria diferentes (3,8 frente a 6,1 días; $p < 0,05$) un futuro neonatal idéntico con términos de parto comparables.

Además, un elemento relevante del tratamiento domiciliario en caso de APP es la visita periódica por una matrona. Más recientemente, Crowther ha realizado un metaanálisis orientado a estudiar la eficacia de la hospitalización asociada al reposo frente a la

estancia domiciliaria en caso de embarazo múltiple (tanto si existe como si no una sintomatología de APP). Se incluyeron seis trabajos, lo que permitió estudiar a 600 pacientes y un total de 1.400 neonatos. No se demostró una reducción de la mortalidad perinatal o de la tasa de PP en caso de hospitalización prolongada. Cuando se realiza el análisis en los diferentes subgrupos se encuentra que: entre las pacientes hospitalizadas y que hayan tenido un embarazo gemelar, existe un aumento de la tasa de PP (OR: 1,84; IC 95%: 1,01-3,34) y una disminución del riesgo de hipertensión arterial (OR: 0,55; IC 95%, 0,32-0,97), un beneficio posible de la hospitalización en caso de embarazo triple (pero la muestra es pequeña) y la ausencia de beneficio neonatal en caso de embarazo gemelar asociado a una APP. La vigilancia domiciliaria parece disminuir el riesgo de PP . No obstante, el beneficio de añadir a la vigilancia clínica una monitorización de las contracciones uterinas a domicilio no está demostrado en una población asintomática con alto riesgo de PP .A este respecto, el estudio más interesante compara, en 2.422 mujeres, tres tipos de intervención: «contacto semanal», «contacto diario» y el grupo «contacto diario + monitorización domiciliaria de la actividad uterina»; los autores no encuentran diferencias entre los tres grupos respecto al PP, pero tampoco sobre el estado del cuello en el momento del diagnóstico de APP población asintomática con alto riesgo de PP

Tocólisis

Se pueden emplear tres clases farmacológicas de tocolíticos de primera línea: los b-miméticos, los antagonistas del calcio y los antagonistas de la oxitocina. Los antiinflamatorios no esteroideos, por lo general, no se prescriben como primera intención debido a sus efectos secundarios fetales.

Los progestágenos no se emplean en la fase aguda sin embargo el 3 de febrero de 2011, los EE.UU. Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de suplementos de progesterona durante el embarazo para reducir el riesgo de parto prematuro recurrente en mujeres con antecedentes de al menos un parto prematuro espontáneo. Esta es la primera vez que la FDA ha aprobado un medicamento para la prevención del parto prematuro, y representa la primera aprobación de un medicamento específicamente para su uso en el embarazo en casi 15 años.

Fisiología de la progesterona

Función de la progesterona endógena en el organismo.

La hormona esteroide derivada del colesterol llamada progesterona se encuentra involucrada en diferentes aspectos del ciclo menstrual femenino, embarazo y embriogénesis. Su fuente natural principal es el ovario (cuerpo lúteo) y la placenta, aunque también puede sintetizarse en las glándulas suprarrenales e hígado. Ejerce múltiples acciones fisiológicas, en particular sobre los órganos diana previamente sensibilizados por los estrógenos: gestágena, antiestrogénica, no androgénica y antialdosterona. Otros lugares donde se sintetiza es en el cerebro (neuroesteroide) afectando a la sinapsis y la mielinización (mejora memoria y habilidad cognitiva).

Efectos fisiológicos en el organismo:

-Endometrio: Lo convierte en secretor (implantación), excepto los preparados derivados de la 19-nortestosterona, al decaer produce la metrorragia.

-Vagina y cérvix: Espesa el moco cervical y el epitelio vaginal para impedir el paso del espermatozoide.

-Inmunidad: Disminuye su respuesta para perpetuar el embarazo, y posee efecto

antiinflamatorio.

-Músculo liso: Relajación y disminución de espasmos (bronquios y tejido submucoso, reduce actividad de vesícula biliar).

-Mama: Proliferación de los acinos de la glándula, Inhibe la lactancia en el embarazo.

-Caída de niveles: Inicio del parto y lactancia.

-Incremento de la temperatura central (pico ovulatorio).

-Encías: Aumento el riesgo de gingivitis y caries dentales.

-Disminución de la generación de impulsos hipotalámicos y aumento de la amplitud de LH.

Aumento de la respuesta al CO₂.

-Efecto hipnótico y depresor sobre el SNC. Estimula la actividad de las lipoproteínas y el depósito de grasa HDL-LDL. Favorece la acción de la insulina. Aumenta su respuesta a la glucosa y el almacenamiento de glucógeno.

-Compite con la aldosterona y por lo tanto disminuye la reabsorción de Na⁺.

Mecanismo de acción sobre el útero

Los posibles efectos estudiados de la progesterona sobre el útero son los

Siguientes:

- Miorrelajante: Reduce la actividad miometrial mediante la disminución del flujo de calcio al músculo inhibiendo la calcio-calmodulina-miosin-kinasa en las células de la musculatura lisa miometrial. Las prostaglandinas son producidas por las células epiteliales y del estroma uterino, en mayor cantidad es la F₂ que es un estimulador potente de la contracción miometrial (efecto oxitócico) la progesterona disminuye su síntesis local e inhibe la formación de uniones en los espacios intercelulares miomatriales (gap junctions) y evita la contracción coordinada. También reduce la concentración de oxitocina y la formación de receptores alfa adrenérgicos. La producción de prostaglandinas requiere un

soporte estrogénico, posiblemente aumentado por la progesterona; la supresión aguda de progesterona promueve su incremento.

Inmunomoduladora: Según las nuevas teorías sobre la insuficiencia cervical, ésta podría ser la consecuencia de una respuesta inflamatoria regulada por citokinas, prostaglandinas, metaloproteinasas y otros factores locales que producen una maduración temprana cervical pudiéndose asociarse posteriormente a contracciones miométriales. La proteína endometrial asociada a progesterona (proteína placentaria 14 o PP-14), secretada por el epitelio glandular y la decidua; se encuentra también en el líquido amniótico y en la circulación. Son dos sus posibles acciones: actúa como globulina transportadora y ser responsable en parte de la inmunomodulación, pues se ha demostrado que es capaz de inhibir el cultivo mixto de linfocitos.

Progesterona utilizada para la prevención del parto prematuro

La progesterona endógena, únicamente posee actividad progestogénica. Administrada por vía oral, tiene muy escasa biodisponibilidad debido a su rápida metabolización hepática, lo que propició el desarrollo de progestágenos sintéticos eficaces por oral ó i.m.

- **17 hidroxiprogestero caproato, Makena®:** Metabolito de la progesterona. Su vía de administración es intramuscular 250 mg, se administra una vez a la semana y posee más efectos adversos que los otros preparados: cefalea, rash alérgico, náuseas, somnolencia o insomnio, depresión, fiebre (otros graves como edema cerebral, ictericia, trombosis retiniana, embolismo pulmonar). Durante la gestación se ha relacionado con abortos y muertes fetales, malformaciones menores como virilización genital e hipospadias aunque esto último no se ha podido demostrar.

- Progesterona natural micronizada: (Progeffik®, Utrogestan®)

Lutinus® autorizado por la AEMPS desde el 1995, lutinus 100mg- Marzo 2011), en suspensión oleosa para administración oral, permite alcanzar niveles eficaces en sangre, y está indicada en aquellas situaciones clínicas originadas por un déficit de la secreción de progesterona (irregularidades menstruales, premenopausia y síndrome premenstrual) y como terapia hormonal sustitutiva (THS) de la menopausia, aunque con pautas posológicas diferentes.

Vía vaginal: Es particularmente aplicable en las indicaciones siguientes:

- Reposición progestérgica 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 (200 a 400 mg al día).

Los tratamientos con la Progesterona natural micronizada actúan fijándose selectivamente a los receptores progestérgicos sin efecto virilizante. No altera significativamente el perfil lipídico obtenido tras la administración de estrógenos.

Farmacocinética de la vía vaginal: La progesterona absorbida por vía vaginal pasa a la circulación general eludiendo el metabolismo de primer paso hepático. Los estudios realizados muestran unos efectos sobre el endometrio superiores a los esperados de los niveles circulantes en sangre, por lo cual se postula la existencia de un alto grado de selectividad del útero por la progesterona y también que una fracción de la hormona

administrada vaginalmente llegaría directamente al útero (primer paso uterino), sin pasar a la circulación general. Su excreción es renal. Por vía vaginal son menores las variaciones interindividuales de la progesteronemia, por lo cual con dicha vía se pueden predecir mejor los resultados a obtener.

Uso compasivo: De forma común está indicado por algunas Sociedades Científicas (American College of Obstetrics and Gynecologists-ACOG-, Colegio Canadiense de obstetras y ginecólogos-SCOG, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists-RCOG) en la prevención del parto pretérmino; se usa en comprimidos de 100 mg, que se administran una vez al día preferentemente vía vaginal.

Efectos secundarios más frecuentes (sólo vía oral): cefalea, depresión, tensión mamaria, dolor abdominal, vértigo, etc. Contraindicaciones: Sangrado vaginal no diagnosticado, Vía oral: Alteraciones graves de la función hepática, Historial de desórdenes tromboembólicos. No contraindicado en el embarazo y sí en la lactancia.

- **Progesterona natural gel: Crinone® 8% gel vaginal** (autorizado por la AEMPS desde el año 2000). 1.125 g de gel vaginal contienen progesterona 90mg para uso en deficiencias de fase lutea. Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes, sangrado vaginal no diagnosticado, cáncer de mama o de los órganos genitales, porfiria, tromboflebitis, trastornos tromboembólicos, apoplejía cerebral o pacientes con historia de dichas enfermedades. Aborto incompleto.

Efectos adversos más frecuentes: Cefalea, somnolencia, aumento volumen mamario, estreñimiento, náuseas, etc. El ácido ascórbico del excipiente puede producir reacción local. Embarazo y lactancia: (igual que los comprimidos). También comienza a extenderse su uso en la prevención del parto pretérmino aunque esta indicación no se encuentra en la ficha técnica.

Seguridad de la progesterona en el embarazo

- Progesterona Natural: La progesterona natural no tiene efectos adversos demostrados en el uso durante el embarazo respecto a la producción de malformaciones u otros aspectos del desarrollo fetal. Estudios en animales han demostrado con altas y prolongadas dosis de progesterona pueden alterar el comportamiento animal. Pero se requieren más estudios sobre el efecto de la progesterona de forma prolongada durante la gestación. No se recomiendan durante la lactancia. Los escasos estudios de neurodesarrollo infantil no demuestran diferencias con estos preparados

B-miméticos

La vía de administración es intravenosa.

Contraindicaciones

- Absolutas: cardiopatía, coronariopatía, arritmias, alergia al producto.
- Relativas: hipertensión arterial grave. Estudio preterapéutico.

Posología

Un método adecuado de administración es la bomba de infusión, que permite un aporte bajo de solutos: una ampolla de 5 mg de salbutamol se diluye en 43 ml de suero fisiológico. El flujo, que puede ajustarse, es de 2 ml/h durante un período de 24-48 hora

Vigilancia

El pulso materno, la presión arterial y la existencia de signos funcionales (palpitaciones, temblores, disnea, vértigo) permiten apreciar la tolerancia al tratamiento. La oliguria es uno de los primeros signos de toxicidad de los b-miméticos.

Antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio, tanto por vía oral como intravenosa, se han evaluado con intención tocolítica. La comparación con los b2-simpaticomiméticos muestra una eficacia

equivalente, e incluso superior, y menos efectos secundarios. El tratamiento que suele aplicarse es el nicardipino por vía intravenosa mediante bomba de infusión. No existen contraindicaciones absolutas, aunque se han descrito casos infrecuentes de edema agudo de pulmón con el nicardipino intravenoso. El nifedipino por vía oral también puede emplearse.

Posología

- Nicardipino: 2-4 mg/h por vía intravenosa durante 24-48 horas.
- Nifedipino: 20 mg dos veces al día.

Vigilancia

Frecuencia cardíaca, presión arterial.

Efectos no deseables

Cefaleas, oleadas de calor, rubefacción, hipotensión arterial (infrecuente), flebitis en caso de perfusión de nicardipino.

Precauciones de utilización

No hay que levantarse de forma brusca debido al riesgo de hipotensión ortostática. No debe asociarse a un tratamiento con sulfato de magnesio debido al riesgo de trastornos de la conducción cardíaca.

Antagonistas de la oxitocina

La vía de administración es intravenosa.

No existen contraindicaciones absolutas aparte de un antecedente de hipersensibilidad al producto.

Las posologías son las siguientes para el atosiban:

- bolo de 6,75 mg en inyección intravenosa directa en 0,9 ml de suero fisiológico;
- después una dosis de carga intravenosa durante 3 horas (1 ampolla de 5 ml

diluidos en 45 ml en bomba de infusión): 24 ml/h (18 mg/h);

- después tratamiento de mantenimiento durante 21-45 horas a 8 ml/h (6 mg/h).

Los efectos secundarios (taquicardia materna, dolor torácico, etc.) son posibles, pero con mucha menor frecuencia que cuando se emplean b-miméticos.

En la práctica

Los antagonistas del calcio se emplean cada vez más como fármacos de primera línea debido a su eficacia y buena tolerancia materna, a pesar de que su comercialización no está autorizada con esta indicación. Como segunda intención, el atosiban suele emplearse ante el fracaso de los antagonistas del calcio, incluso aunque su uso suele estar limitado por su elevado coste.

Corticoterapia

La corticoterapia antenatal permite una reducción de la mortalidad neonatal (OR: 0,6; IC 95%: 0,48-0,75), del riesgo de dificultad respiratoria neonatal (OR: 0,53; IC 95%: 0,44-0,73), de las hemorragias intraventriculares (OR: 0,38, IC 95%: 0,23-0,94) y del riesgo de enterocolitis ulceronecrosante (OR: 0,32; IC 95%: 0,16-0,64). No obstante, no parece tener efectos sobre el riesgo de insuficiencia respiratoria crónica. A más largo plazo, las pruebas psicomotrices no muestran déficit en los niños expuestos a los corticoides en el período antenatal. La corticoterapia antenatal se ha generalizado, pero se ha impuesto una modificación de las prácticas desde el año 2000, ya que, de una pauta semanal de corticoides entre las 24-34 SA, se ha pasado a un número limitado de pautas, e incluso a una pauta única.

Las razones de estos cambios son de dos tipos:

- Las posibilidades de efectos perjudiciales, ya que se han publicado casos de

insuficiencias suprarrenales maternas y de aumento del riesgo de endometritis posnatal en la madre o de disminución del perímetro craneal y del peso neonatal

- la publicación reciente de trabajos retrospectivos parece mostrar una eficacia análoga de una o de varias pautas, lo que se ha apoyado por un estudio prospectivo multicéntrico reciente realizado en 502 pacientes de las que 250 habían dado a luz antes de las 34 SA. Los autores, mediante el empleo de un índice de morbilidad compuesto que tenía en cuenta los factores más predictivos de morbilidad a largo plazo (hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, displasia broncopulmonar), no encontraron beneficios de realizar varias pautas de corticoides, incluso aunque la repetición de las pautas parece disminuir el riesgo de dificultad respiratoria al nacimiento para los términos inferiores a 28 semanas de gestación.

El conjunto de estos trabajos, reunidos en el metaanálisis de Crowther, demuestra que no existen beneficios por repetir de forma semanal las pautas de corticoides. No obstante, podría existir un beneficio al administrar una segunda pauta de corticoides, en especial para una edad gestacional inferior a 30 SA. Por último, puede proponerse el siguiente compromiso, con lo que conlleva de arbitrario:

- El corticoide empleado es la betametasona, en dosis de 12 mg/día durante 2 días;
- Las indicaciones son una APP grave entre las 24-34 SA;
- No existen (salvo en el caso concreto de una enfermedad grave susceptible de agravarse por los corticoides) contraindicaciones absolutas. Por tanto, la diabetes, la hipertensión arterial o una CRP aumentada no son contraindicaciones;
- Se puede repetir la pauta una vez si la paciente vuelve a presentar síntomas antes de las 34 SA y si el intervalo con la primera pauta es superior o igual a 10-14 días (no obstante, las prácticas son variables entre los servicios y no existe consenso sobre este punto).

Antibióticos

Antibioticoterapia en caso de APP con membranas intactas

El uso sistemático de antibioticoterapia en caso de APP con membranas intactas no está indicado. Numerosos ensayos aleatorizados han comparado los antibióticos y el placebo para el PP y la morbilidad maternofoetal (infección fetal o endometritis). Los resultados han sido poco concluyentes y no han permitido proponer una antibioticoterapia sistemática en caso de APP con membranas intactas. Se publicó un amplio estudio multicéntrico aleatorizado realizado con 6.295 pacientes en el que se comparaban cuatro pautas de antibióticos: amoxicilina y ácido clavulánico, eritromicina, asociación de los dos antibióticos y placebo. El principal criterio de juicio analizado era un índice compuesto que incluía la mortalidad y la morbilidad neonatal grave (pulmonar o cerebral). Los resultados no mostraron beneficio para los grupos tratados y no han permitido proponer la antibioticoterapia en caso de APP con membranas intactas.

Además, demostraban una multiplicación por 3 del riesgo de enterocolitis ulceronecrosante en caso de utilizar la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico. Más recientemente, se ha publicado una revisión de la base de datos Cochrane . En este metaanálisis se apreciaba una reducción del riesgo infeccioso materno (OR: 0,74; IC 95%: 0,64-0,87), pero no había una reducción del número de infecciones neonatales ni de prolongación de la gestación. Por otra parte, la prescripción abusiva de antibióticos provocaría efectos perjudiciales, con un aumento de las resistencias bacterianas y la posibilidad de infección neonatal por microorganismos resistentes.

La recrudescencia actual de microorganismos multirresistentes es más preocupante porque parece estar asociada a una elevación de la morbilidad neonatal y es preferible no prescribir antibióticos hasta que la indicación no se haya validado por ensayos clínicos.

Antibioticoterapia en caso de encontrar microorganismos en una muestra vaginal

La actitud que se debe adoptar en caso de muestra vaginal positiva asociada a una APP es más discutible.

- Si se trata de una vaginosis bacteriana: la asociación de la vaginosis bacteriana al PP es débil y se ha demostrado sobre todo en los países anglosajones, donde la prevalencia de esta vaginosis es mucho más elevada que en naciones como Francia. Los estudios disponibles se han realizado sobre todo en pacientes asintomáticas que no presentan APP. En este caso, los tratamientos locales no han probado su eficacia excepto en caso de tratamiento precoz durante la gestación en el primer trimestre o al principio del segundo trimestre, en especial si hay antecedentes de PP . El tratamiento por vía general podría ser eficaz para reducir el riesgo de PP incluso aunque los resultados de los últimos estudios publicados sean contradictorios. Un metaanálisis de la base de datos Cochrane muestra una reducción del riesgo de PP en caso de prescripción por vía general de metronidazol. Pero el ensayo aleatorizado terapéutico más amplio publicado, que reúne 1.953 pacientes asintomáticas portadoras de una vaginosis bacteriana no demuestra beneficios en el grupo tratado con metronidazol entre las 16-24 SA . En la práctica, detectar y tratar de forma precoz durante la gestación la vaginosis bacteriana en caso de antecedentes de PP o de aborto tardío parece reducir el riesgo de PP. En cambio, en caso de APP y de muestra vaginal que detecte una vaginosis bacteriana, aunque se suele administrar un tratamiento local o general, el beneficio clínico de dicho tratamiento no está demostrado.

- En caso de estreptococo B en la muestra vaginal: no existen estudios que demuestren un beneficio de aplicar tratamiento en caso de APP con membranas intactas (fuera del período del trabajo). No obstante, si el parto parece inminente, se recomienda administrar tratamiento para prevenir una infección neonatal por estreptococo B

- El tratamiento del estado de portadora vaginal de *Escherichia coli* no aporta beneficio clínico demostrado;
- La presencia de *Trichomonas* puede justificar la prescripción de tratamientos locales específicos;
- Los demás microorganismos que pueden encontrarse no justifican, en principio, el tratamiento antibiótico por vía general.

En conclusión: las indicaciones de antibioticoterapia por vía general en caso de APP con membranas intactas son infrecuentes y más bien deben evitarse para no generar resistencias bacterianas a los antibióticos

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es la aplicación de progesterona vaginal profiláctica un método efectivo para prevenir el parto prematuro en mujeres asintomáticas con factores de riesgo para parto pretérmino, derechohabientes de las unidades hospitalarias de Petróleos Mexicanos?

JUSTIFICACION.

PACIENTE.

El parto prematuro es una de las problemática de tipo obstétrico más importantes a nivel mundial ya que no solo es responsable de por lo menos 70% de la mortalidad perinatal en el mundo, si no también representa un problema de salud publica debido al gran incremento en la morbilidad neonatal manifestada por complicaciones inmediatas y

a largo plazo que repercuten de manera directa en la vida futura del neonato, de la madre y del núcleo familiar, la cual es manifestada por secuelas neurológicas, y déficit en el desarrollo, por lo tanto es prioritario establecer métodos efectivos que nos permitan diagnosticar pacientes asintomáticas con riesgo potencial de parto pretérmino , así como terapéuticas y medidas preventivas que disminuyan las complicaciones maternas y fetales a corto y largo plazo.

MEDICA.

Estudios recientes sugieren que la progesterona puede ser importante en el mantenimiento de relajación uterino en la segunda mitad del embarazo mediante la limitación de la producción de prostaglandinas estimuladoras y la inhibición de la expresión de genes asociados con la contracción de las proteínas (canales iónicos, receptores de oxitocina y las prostaglandinas,) el inicio del trabajo, tanto a término y pretérmino se asocia con un retiro de la actividad funcional en el nivel de progesterona del útero, es por ello que estos datos proporcionan el fundamento del uso de suplementos de progesterona para prevenir el parto prematuro y el nacimiento de productos inmaduros en mujeres embarazadas con riesgo documentado de parto pretérmino.

En este trabajo se propone utilizar la progesterona como coadyuvante para disminuir el riesgo que existe de parto prematuro en mujeres embarazadas con factores de alto riesgo para presentarlos como antecedente de parto pretermino, disminución de la longitud cervical entre otros y de esta manera disminuir la complicaciones por estado de prematurez.

INSTITUCIONAL.

Se ha demostrado el fuerte impacto a nivel económico que ha tenido la atención de las complicaciones y consecuencias del parto prematuro y la trascendencia a nivel familiar, institucional y gubernamental por el alto costo de manejo hospitalario de manera inicial para la madre y el producto así como de las repercusiones inmediatas y mediatas consecuencia de esta entidad.

Es de vital importancia el conocer de manera precisa los factores de riesgo y métodos diagnóstico eficaces que permitan identificar de manera precisa y oportuna a las pacientes con alto riesgo de presentar parto pretérmino, ya que es responsable de la tercera parte de la atención obstétrica en nuestra población derechohabiente así como de los altos costos y saturación en la unidades de cuidados intensivos neonatales con las consecuentes prevalencia de morbimortalidad neonatal.

Los beneficios clínicos potenciales así como institucionales de la suplementación de la progesterona parecen grandes, mientras que los riesgos parecen pequeños en comparación. Se han realizado varios análisis económicos del uso de progesterona para la prevención del parto prematuro y se ha informado que su uso se asocia con una reducción de costos y una mejora en los resultados perinatales en mujeres con un parto prematuro antes de <32 semanas de gestación y para las mujeres con un parto prematuro antes de 32 a 37 semanas de gestación. Sin embargo, si la progesterona puede prevenir el parto prematuro en mujeres con riesgo durante su primer embarazo, el ahorro podría ser aún mayor.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Evaluar los beneficios de la administración de progesterona para la prevención del parto prematuro en pacientes asintomáticas con riesgo incrementado de parto prematuro.

Determinar una metodología adecuada costo efectivo para prevenir parto pretérmino en mujeres con antecedentes de parto prematuro o longitud cervical < a 25 mm

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Describir si hubo mejoría del pronóstico fetal así como la incidencia de complicaciones neonatales
- Describir la incidencia de complicaciones maternas durante el evento obstétrico.
- Describir la vía de resolución (tasa de parto- cesárea) en mujeres que fueron sometidos a profilaxis.
- Evaluar la interacción entre prevención temprana y los resultados obstétricos

HIPÓTESIS.

HIPOTESIS DE INVESTIGACION

La administración de progesterona vaginal profiláctica es un método seguro y eficaz que mejora el pronóstico materno y neonatal ya que disminuye la tasa de nacimientos prematuros en pacientes con factores de alto riesgo derechohabientes de las unidades hospitalarias de PEMEX.

HIPOTESIS NULA

No existe diferencia en el pronóstico materno o neonatal con la administración profiláctica de progesterona en pacientes con factores de riesgo para parto prematuro derechohabientes de las unidades hospitalarias de PEMEX.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, experimental, descriptivo, analítico, y con intención clínica de prueba diagnóstica- pronostica, en el que se pretende determinar si la administración de progesterona vaginal profiláctica es el método de prevención temprano más adecuado para prevenir complicaciones obstétricas y neonatales asociadas al parto pretérmino en pacientes asintomáticas con factores de riesgo, estableciendo la comparación con pacientes sin profilaxis y similares factores de riesgo.

MATERIAL Y METODOLOGÍA.

Selección de pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- Mujeres embarazadas entre 18 y 40 años.
- Edad gestacional de 18 -24 semanas de gestación por fecha de ultima menstruación o por ultrasonidos traspolados.
- Historia previa de parto pretermino en embarazos previos
- Mujeres embarazadas con disminución longitud cervical <de 25 mm por ultrasonido.
- Mujeres embarazadas asintomáticas con peso menor a 50 kg

- Mujeres embarazadas asintomáticas con antecedente de tabaquismo

Los criterios de exclusión son:

- Administración previa de progesterona para el tratamiento del trabajo de parto prematuro
- Administración de progesterona en el primer trimestre para la prevención de aborto espontáneo.
- Embarazos múltiples
- Malformaciones fetales
- Cerclaje cervical.

Los criterios de eliminación son:

- Alteraciones en la anatomía uterina o tubaria.
- Cuando se pierda el seguimiento de las pacientes
- Pacientes que no deseen participar en el estudio.

Para la investigación se revisaron los expedientes clínicos electrónico del servicio de ginecoobstetricia correspondientes a control prenatal del Hospital Regional de Petróleos Mexicanos de Minatitlán, Las Choapas, Nanchital, Agua Dulce y Coatzacoalcos, Veracruz de control y se seleccionaron pacientes con factores de riesgo para parto prematuro tomando dos cohortes de 50 pacientes cada una (n = 100). Tras su detección se inició manejo mediante administración de 200 miligramos de progesterona cada 24 horas vía vaginal hasta la semana 37 de gestación o hasta la resolución del embarazo, bajo consentimiento informado solo en uno de los grupos, la selección de ambos grupos fue

de forma aleatoria dentro de la población considerada de riesgo. En todas se obtuvieron los siguientes datos: unidad de adscripción, edad materna, peso, gestas, antecedente de parto prematuro, patologías ginecológicas asociadas, medición de longitud cervical por ultrasonido transvaginal, (Se consideró que había riesgo con longitud cervical < 25 mm), edad gestacional de inicio de administración de progesterona, antecedentes de tabaquismo, si presentaron o no complicaciones obstétricas y neonatales, vía de resolución del embarazo y edad de terminación del mismo, peso de los productos y semanas de gestación por capurro. Los resultados se organizaran en cuadro comparativos, y se valorar ambos grupos con respecto a l patrón de referencia de parto prematuro.

El método de análisis estadístico que se utilizará en la evaluación de los resultados *será a través de la Prueba de T de student 2 colas* la cual nos permite conocer la desviación estándar de la población y el tamaño de muestra cuando es relativamente pequeño además de contrastar la hipótesis sobre medias en poblaciones con distribución normal y proporcionar resultados aproximados para los contrastes de medias en muestras suficientemente grandes cuando estas poblaciones no se distribuyen normalmente , y Prueba de Chi cuadrada de Pearson las cual nos permite probar, si dos o mas proporciones de población pueden ser consideradas iguales.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

La investigación se realizó de acuerdo con las normas éticas institucionales para las investigaciones clínicas y según las normas mundiales establecidas en el Protocolo de Helsinki. Al tratarse de un estudio prospectivo y experimental se realizó firma de consentimiento informado por parte de las de las pacientes que participan en el mismo,

según lo exige la ley general de salud de los Estados Unidos Mexicanos en Investigación Clínica, título segundo, capítulo 17, Sección I.

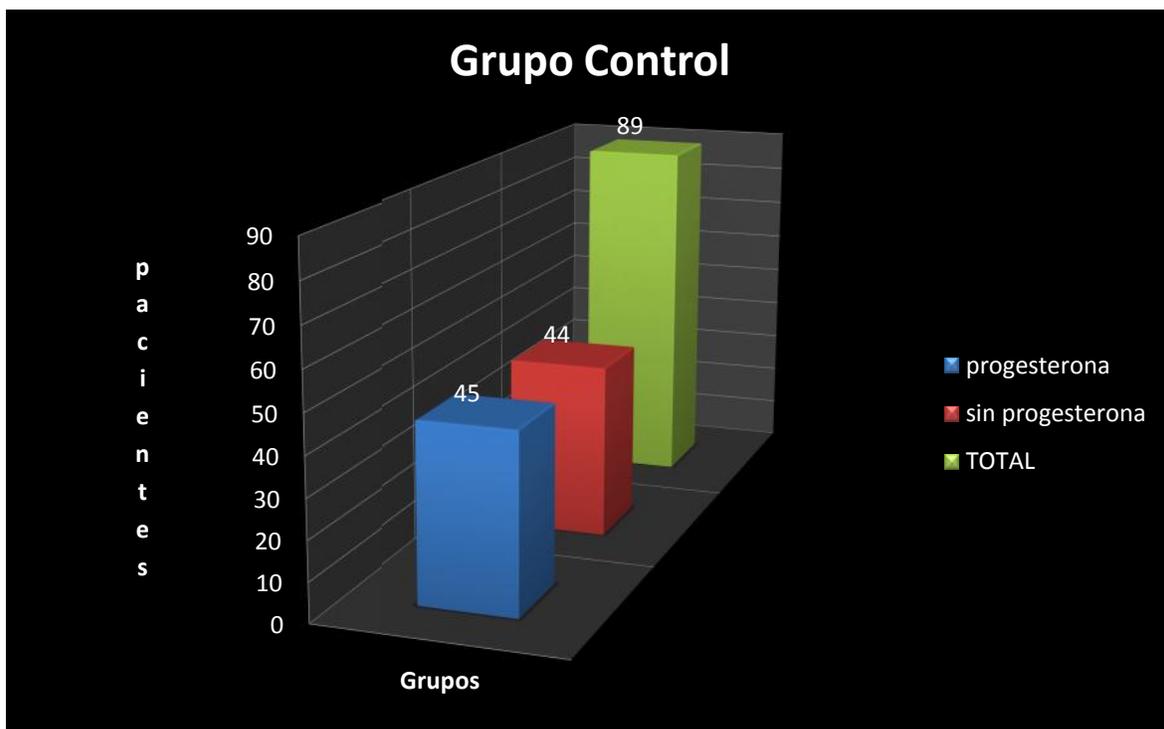
La Food and Drug Administration (FDA) El 3 de febrero de 2011 aprobó el uso de suplementos de progesterona durante el embarazo para reducir el riesgo de parto prematuro recurrente en mujeres con antecedentes de al menos un parto prematuro espontáneo, con ello la posibilidad de otorgar a las pacientes un posibilidad de disminuir el riesgo de presentar de manera consecutiva parto prematuro, de igual forma se informó a la paciente la necesidad de realizar dicho tratamiento para mejorar el pronóstico neonatal en caso de resultar afectadas por esta entidad.

Se explicando de igual manera a la pacientes participantes en el estudio de las posibles molestias durante la administración de tratamiento , como son la presencia de náuseas o vómitos, mismos que ceden tras la suspensión de la aplicación diaria, y que no implican riesgo para las pacientes el binomio, ni condicionan situaciones de urgencia obstétrica demostrada hasta el momento.

RESULTADOS.

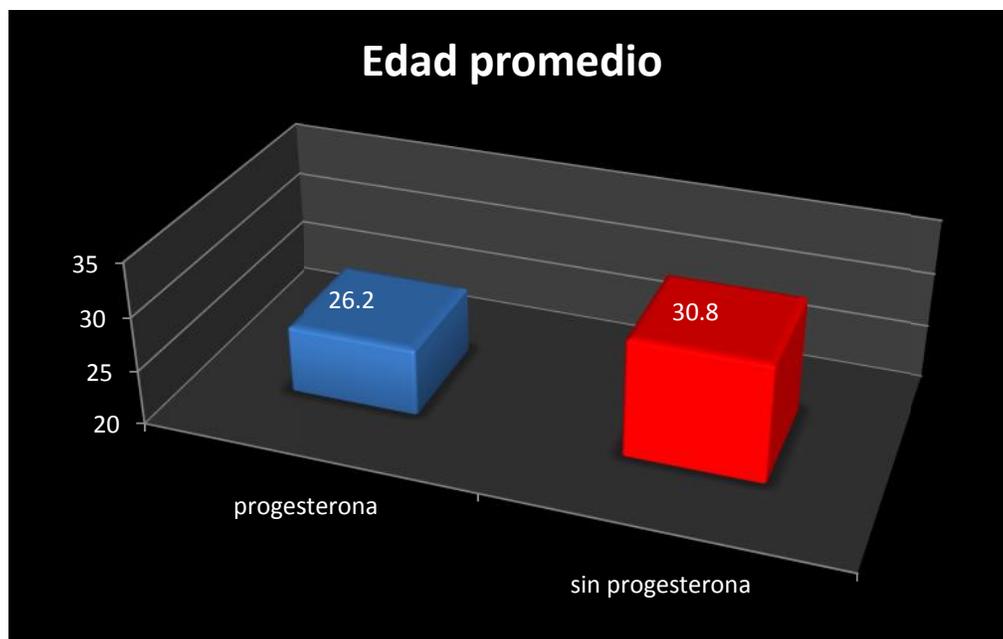
En el presente estudio se evaluaron a pacientes derechohabientes de los Hospitales de Petróleos Mexicanos Regionales y Generales de Minatitlán, Las Choapas, Nanchital, Agua Dulce y Coatzacoalcos, del estado de Veracruz con factores de riesgo para presentar parto prematuro que acudieron a control prenatal, (n= 89) sometidas a administración profiláctica de progesterona, grupo control (n= 45) en comparación con el grupo 2 sin administración de progesterona (n= 44), la evaluación fue realizada en el período comprendido entre el 1 de marzo del 2012 al 31 de Julio del 2012.

Grupo	N	Porcentaje
progesterona	45	51%
sin progesterona	44	49%



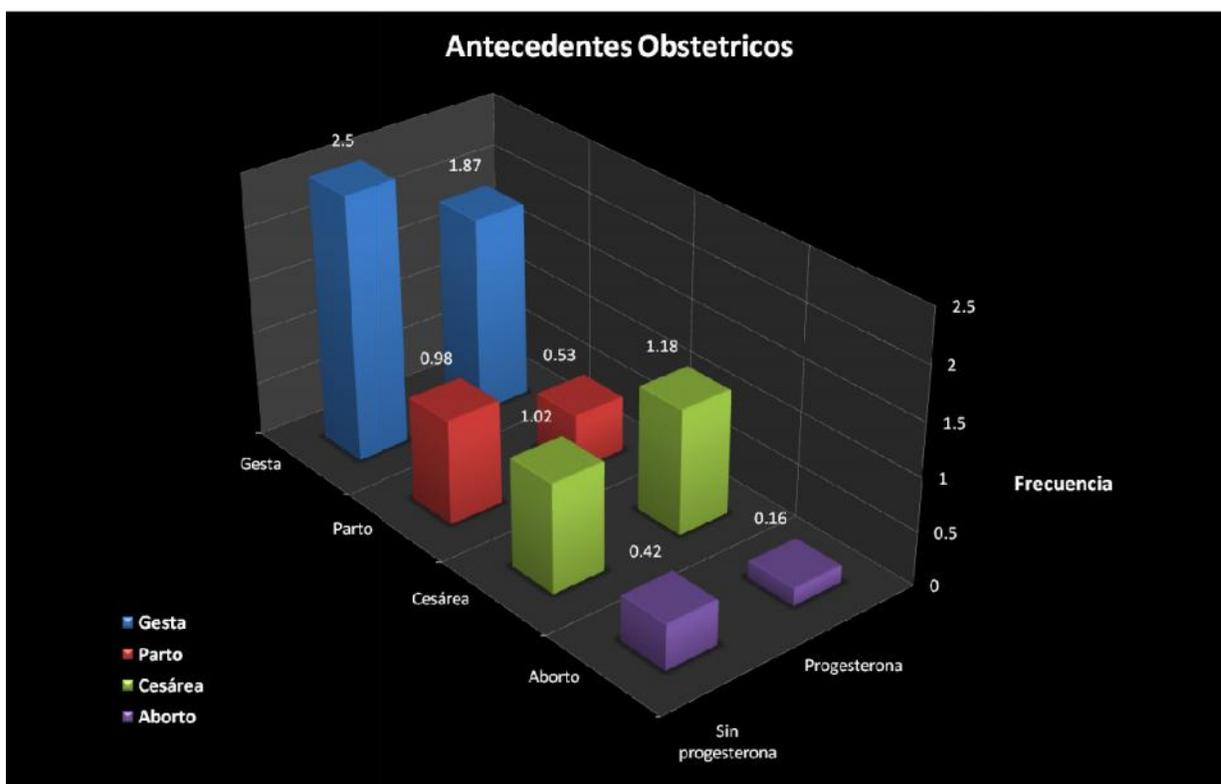
La edad promedio en el grupo control con administración de progesterona es de 26.2 años y el grupo 2 es de 30.8 años, con una edad mínima de 18 años y máxima de 41 años.

Grupo	N	Media	Desv. Stand.
Progesterona	45	26.6	4.811
Sin progesterona	44	30.8	5.688



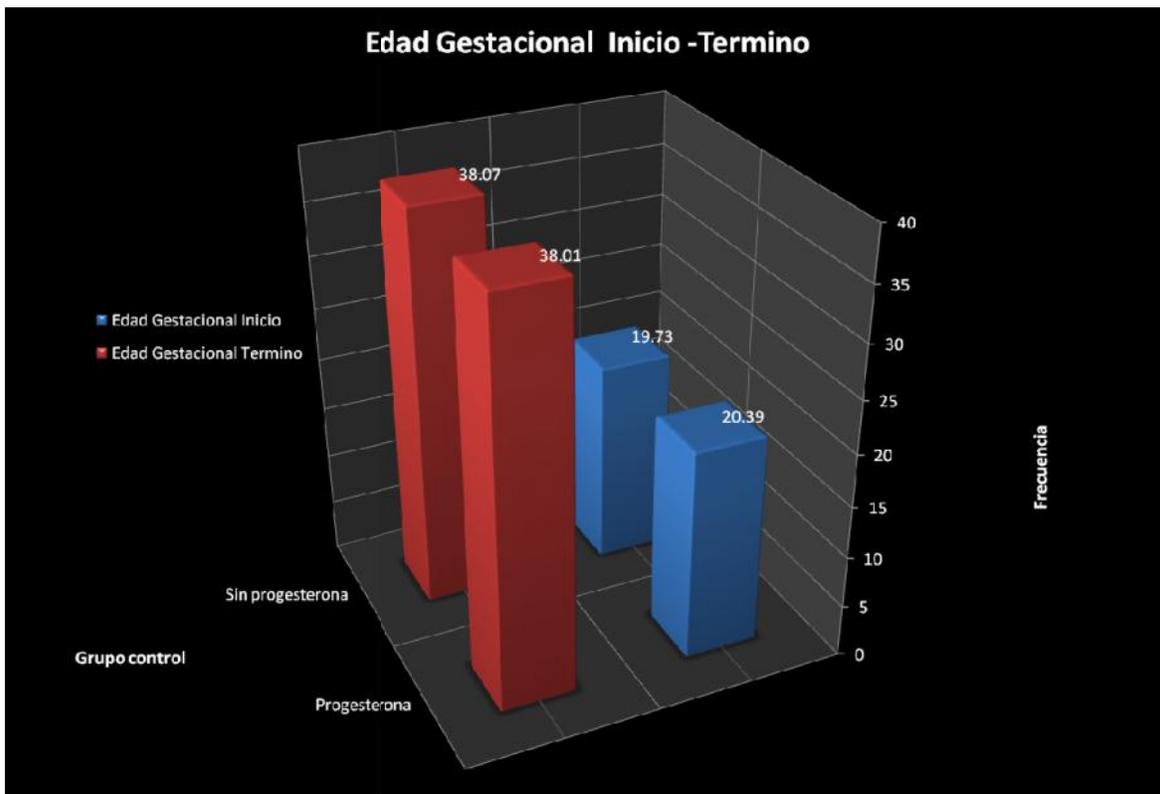
El número de gestaciones promedio en el grupo control con administración de progesterona es de 1.87 gestas, con promedio de parto en 0.53, de cesárea en 1.18 y de aborto 0.16 y el grupo 2 sin administración de progesterona es de 2.50 gestas, con promedio de parto en 0.98, de cesárea en 1.02 y de aborto 0.42

Grupo	N	Gesta	Parto	Cesárea	Aborto
Progesterona	45	1.87	0.53	1.18	0.16
Sin progesterona	44	2.50	0.98	1.02	0.42



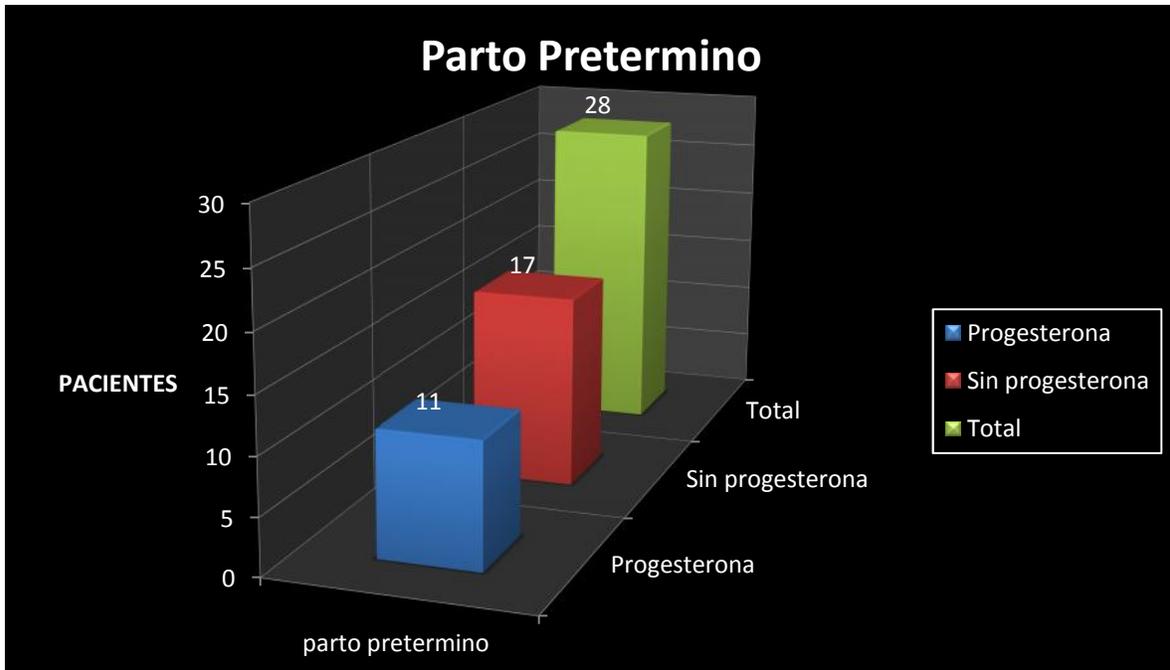
Se evaluaron la edad gestacional de inicio de administración de progesterona en el grupo control (45/89) observando edad gestacional promedio de 20.3 semanas y en el grupo 2 de 19.7 semanas, así como edad gestacional de resolución en el grupo control de progesterona de 38.01 semanas y en el grupo 2 de 38.07.

Grupo	Edad Gestacional Inicio	Edad Gestacional Termino
Progesterona	20.3	38.01
Sin progesterona	19.7	38.07



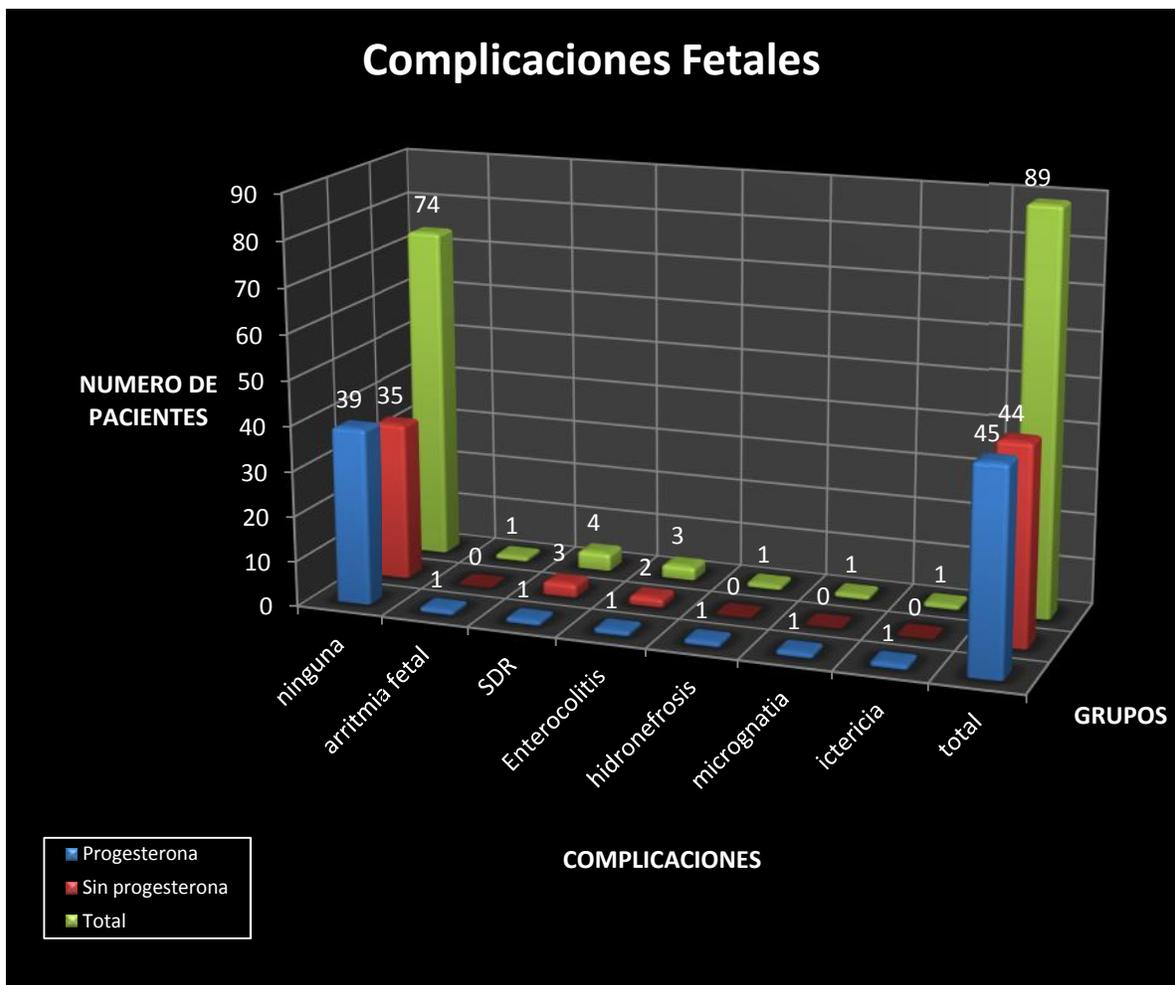
Se presento parto pretérmino en un total de 28 pacientes en ambos grupos, observando 11 pacientes en el grupo control con administración de progesterona en comparación con 17 pacientes con parto pretérmino en el grupo 2 sin administración de progesterona.

Grupo	Parto pretermino
Progesterona	11
Sin progesterona	17
Total	28



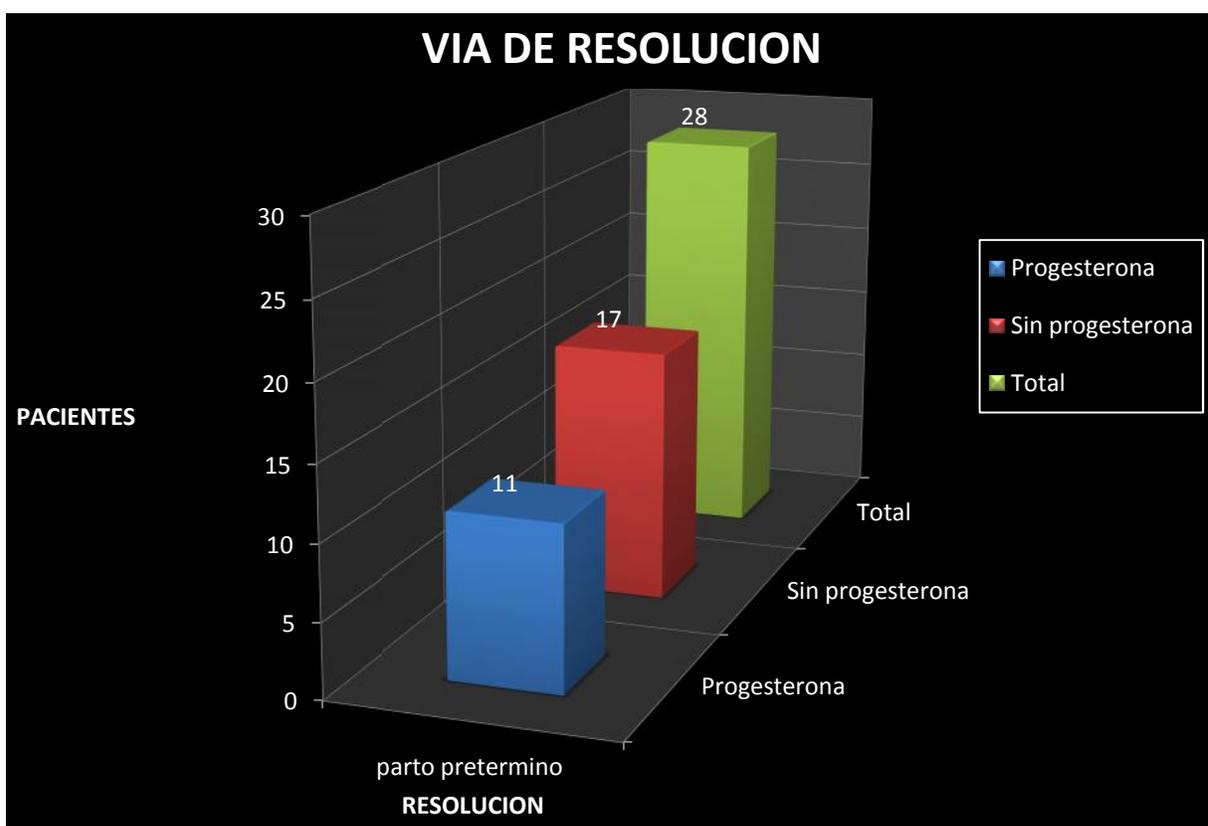
Se realizó el estudio sobre los factores de riesgo que indicaran posibilidad de parto pretérmino en ambos grupos de estudio entre los cuales se encuentran longitud cervical menor de 25 milímetros N= 27 con un promedio de 21.14 milímetros, así como tabaquismo positivo N= 19 pacientes, peso materno N= 17 y antecedente de parto prematuro, N= 26.

Grupo	N	Long. Cervical	Tabaquismo	Peso Materno	Parto Preterm.
Progesterona	45	12	11	8	14
Sin progesterona	44	14	8	9	13
Total	89	26	19	17	27



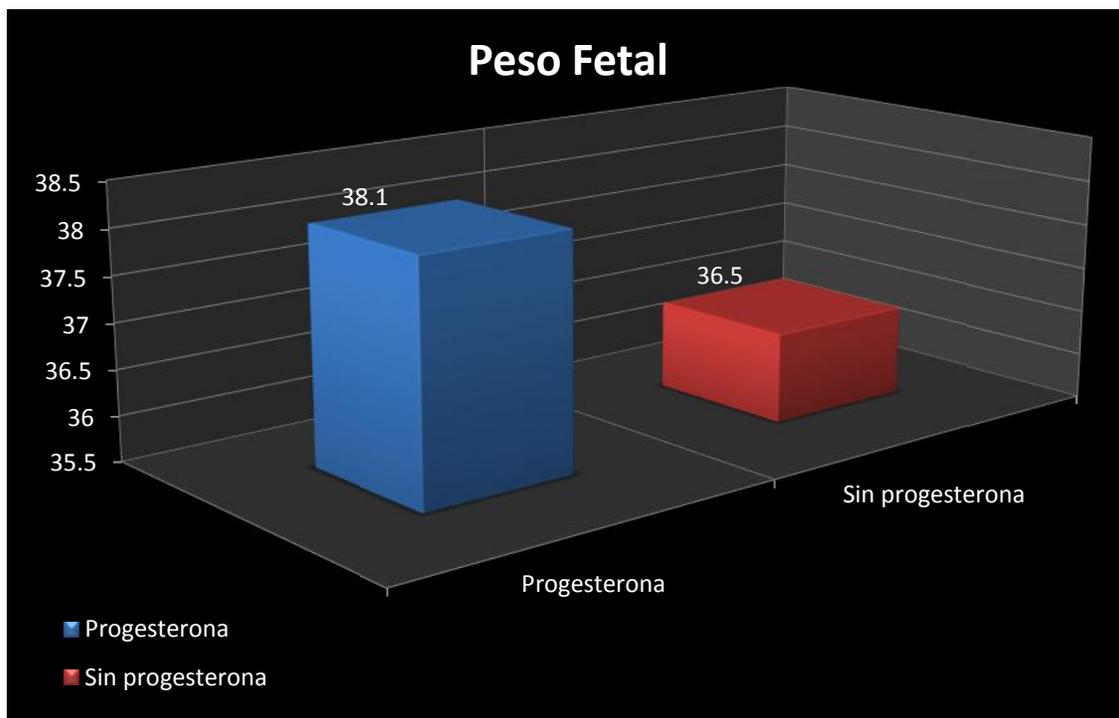
Se evaluó la vía de resolución de las pacientes incluidas en el estudio en ambos grupos observando en el grupo control con administración de progesterona resolución vía parto en 13 pacientes (13/45) y vía cesárea en 31 (31/45) pacientes, y en el grupo 2 sin progesterona resolución parto en 6 pacientes (6/44) y vía cesárea en 39 pacientes. (39/44).

Grupo	N	Parto	Cesárea
Progesterona	45	13	31
Sin progesterona	44	6	39
Total	89	19	70



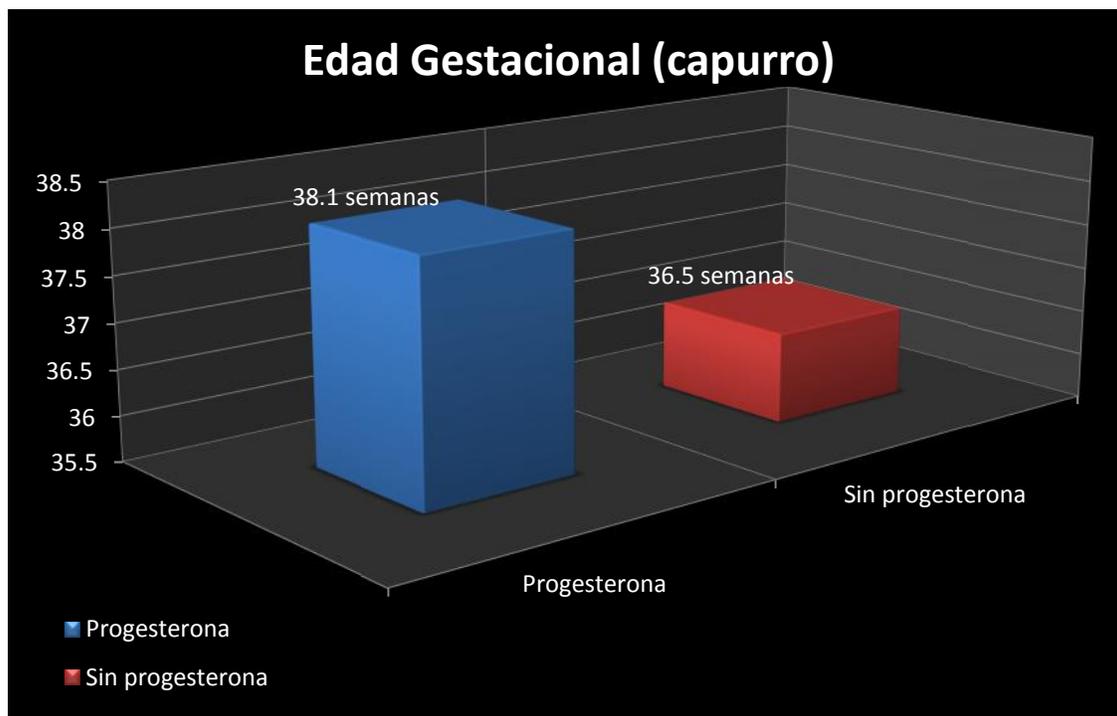
También se analizó el peso de los productos en ambos grupos, siendo para el grupo control con administración de progesterona un peso promedio de 3003 gramos mientras que el grupo 2 sin administración de progesterona un peso promedio de 2878 gramos .Al aplicar la prueba T muestra una diferencia significativa entre grupos (P= 0.001).

Grupo	N	Media	Desv. Stand.	Error típ. de la media
Progesterona	45	3003	649.2	96.7
Sin progesterona	44	2878	717.8	108.2



Se analizó la edad gestacional de los productos con calificación de capurro en ambos grupos, siendo para el grupo control con administración de progesterona un capurro de promedio de 38.1 semanas mientras que el grupo 2 sin administración de progesterona un capurro promedio de 36.5 semanas.

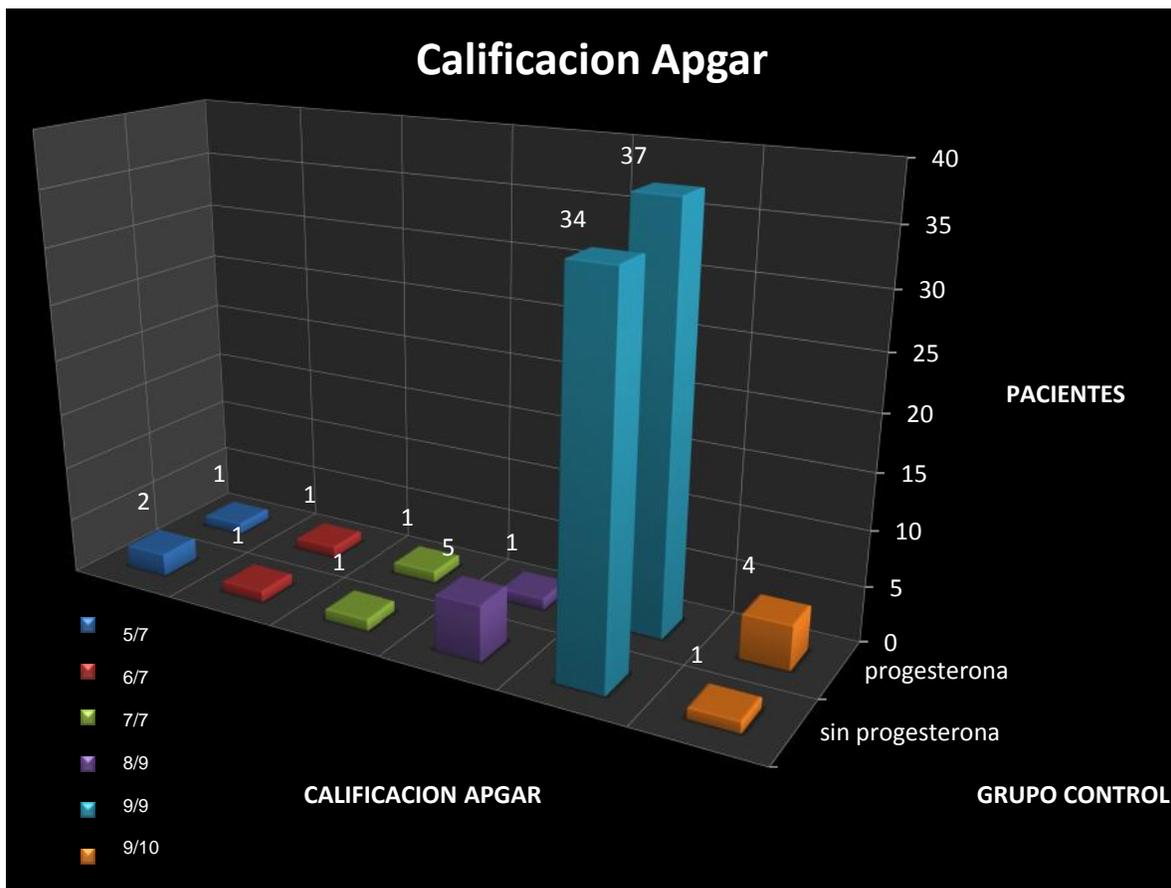
Grupo	N	Media	Desv. Stand.	Error típ. de la media
Progesterona	45	38.1	1.655	.246
Sin progesterona	44	36.5	1.234	.201



El análisis de la variable de calificación de apgar en ambos grupos, nos da un

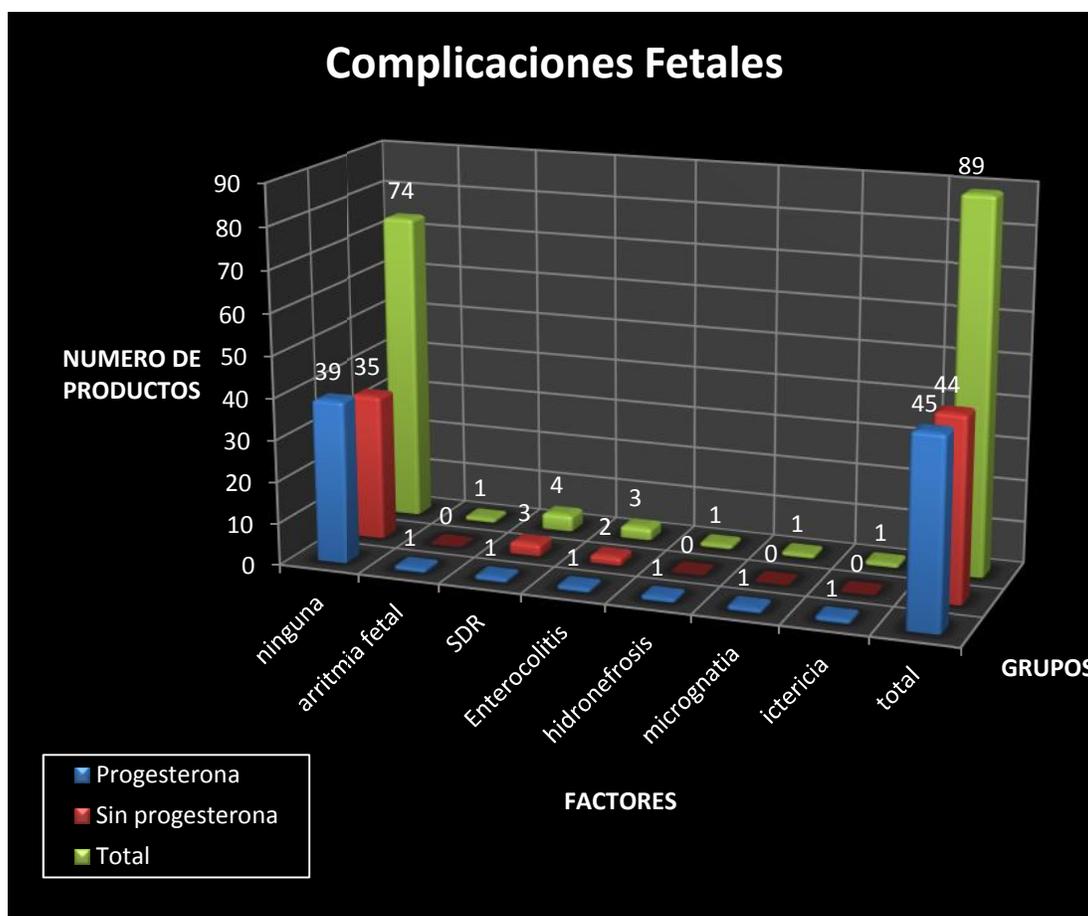
apgar mínimo de 5/7 y máximo de 9/10, observando en el grupo control con progesterona disminución en calificación apgar bajo 5/7 (1/45) y en el grupo control 2 sin progesterona (2/44), así como mayor número de productos con calificación favorable apgar 9/9 en el grupo control con progesterona (37=45) en comparación con grupo sin progesterona (34/44).

Apgar	Progesterona	Sin progesterona
5/7	1	2
6/7	1	1
7/7	1	1
8/9	5	1
9/9	37	34
9/10	4	1



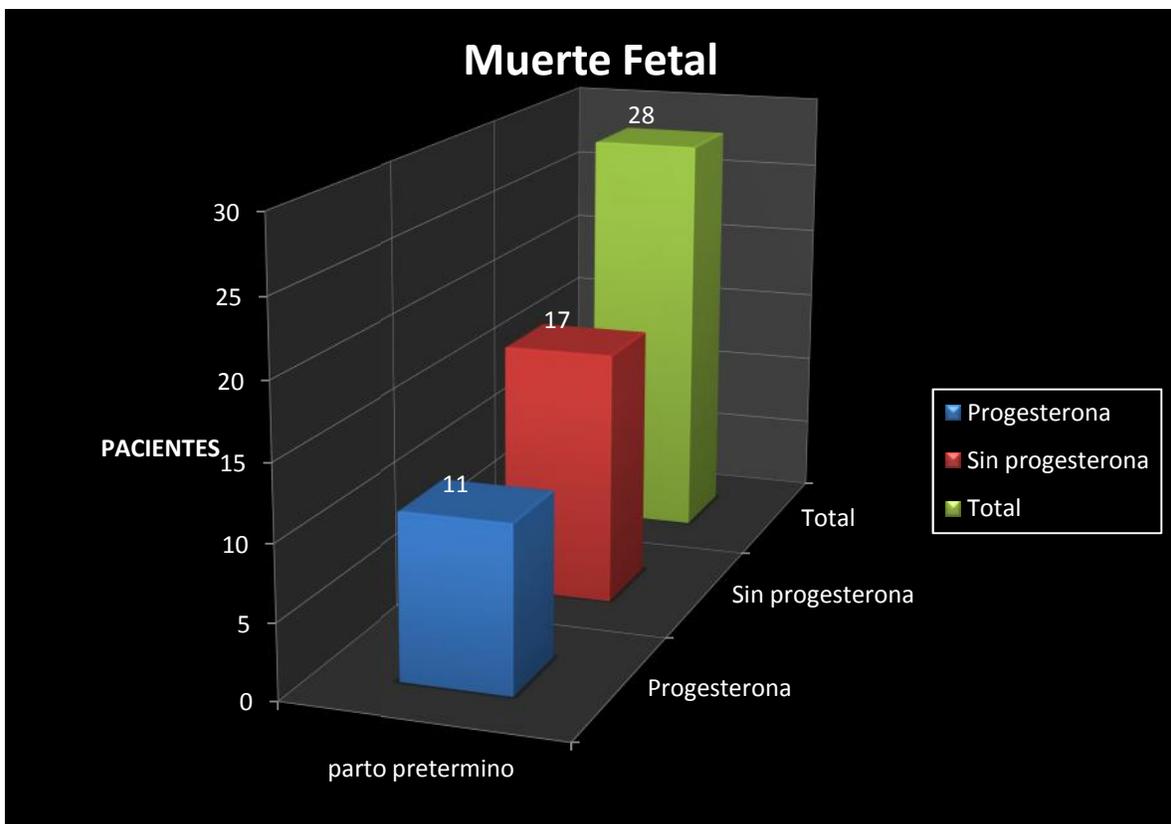
Se analizo la presencia de complicaciones en ambos grupos observando la presencia de arritmia fetal, síndrome de diestres respiratorio, enterocolitis necrotizante, hidronefrosis, micrognatia, ictericia e hipoglicemia.

Complicaciones	progesterona	Sin progesterona	Total
Ninguna	39	35	89
Arritmia fetal	1	0	1
SDR	1	3	4
Enterocolitis	1	2	3
Hidronefrosis	1	0	3
Micrognatia	1	0	1
Ictericia	1	0	1
Hipoglicemia	0	4	4
Total	45	44	89



Se observo la presencia de muerte fetal en el grupo 2 sin administración de progesterona de un producto (1/44) en comparación con grupo control con progesterona con todos los productos vivos de las pacientes evaluadas (0/45).

Grupo	muerte fetal
Progesterona	0
Sin progesterona	1
Total	89



CONCLUSIONES

En el presente estudio se evaluaron a 89 pacientes con factores de riesgo para parto pretérmino sometidas a la administración de progesterona en grupo control (45 pacientes) y grupo 2 sin administración de progesterona (44 pacientes), en los cuales se inicio la administración de progesterona desde la semana 18 hasta la semana 24 hasta la resolución del mismo, aplicando dosis intravaginales de progesterona de 200 miligramos cada 24 horas, observando mayor efectividad en el grupo control al iniciar la administración de progesterona en la semana 20.

De las pacientes sometidas a evaluación se observo una reducción importante en parto prematuro antes de las 37 semanas en el grupo control con administración de progesterona con 11 pacientes (11/45) comparativamente con grupo 2 sin progesterona donde se presento parto pretérmino en 17 pacientes (17/44).

Se evaluaron los grados académicos en los diferentes grupos y se encontró que en las pacientes con administración de progesterona la mayor prevalencia de pacientes con parto pretérmino N= 11 fue en pacientes con grados académicos de secundaria con 4 pacientes (4/11) y preparatoria (4/11) en comparación con el grupo sin administración de progesterona en el cual la mayor prevalencia de parto pretérmino N= 17 fue en pacientes con grados académicos de primaria (9/17) y subsecuente de secundaria con 5 pacientes (5/17).

Se encontró en el grupo control con administración de progesterona diferencia estadísticamente significativa en la edad materna observando un promedio 26.64 años (P= 0.001) en comparación con las pacientes del grupo 2 sin progesterona con una

edad promedio de 30 .80 años.

Los factores de riesgo de las pacientes evaluadas y tomados en cuenta como criterios de inclusión reflejan que el parto prematuro es el factor de riesgo observado con mayor frecuencia, donde se observa en el grupo control con administración de progesterona en 14 pacientes (14/45) con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.001$) comparativamente con el resto de los factores de riesgo como el tabaquismo, peso materno y longitud cervical en ambos grupos donde no se observó relevancia diferencial estadística.

Se encontró en el grupo control con administración de progesterona diferencia estadísticamente significativa ($p=0.004$) en la vía de resolución observando que en el grupo control mayor número de partos en 13 pacientes (13/45) en comparación con grupo 2 con 6 pacientes (6/44) y disminución del índice de cesárea comparativamente con el grupo sin progesterona (31-39).

En relación a la indicación de la cesárea se encontró diferencia estadística ($p=0.001$) en el grupo control comparando el grupo 2 sin progesterona observando que la indicación con mayor frecuencia en el grupo control fue el oligohidramnios en comparación con el grupo 2 sin progesterona donde la indicación más frecuente fue en estado fetal no asegurable.

Se encontró una diferencia significativa en la edad neonatal en el momento del nacimiento para el grupo control con administración de progesterona de 38.1 semanas mientras que el grupo 2 sin administración de progesterona fue de 36.5 semanas aplicar

la prueba T muestra una diferencia entre grupos ($P= 0.001$), así también en el peso fetal al nacimiento (3003 gramos versus 2878 gramos, $p 0,001$) y diferencia estadística en la mortalidad fetal ya que no se observó ninguna muerte neonatal en el grupo control en comparación con el grupo sin progesterona donde se registró muerte en un producto de las 44 pacientes evaluadas.

Se determinó que el mayor número de complicaciones fetales se presentó en el grupo 2 sin administración de progesterona comparativamente con el grupo control con progesterona con una diferencia estadística de $p = 0.003$, observando la presencia de hipoglucemia fetal como complicación más frecuente seguido de síndrome de diestres respiratorio y enterocolitis necrotizante en el grupo 2.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,998$) en ambos grupos al evaluar factores tales como las complicaciones maternas ya que se observaron tales en 4 pacientes (4/45) en el grupo control, así como el resto de los factores de riesgo tomados como criterios de inclusión como peso materno, tabaquismo positivo y longitud cervical ya que en ambos grupos las diferencias estadísticas fueron de $p=0.339$, $p= 1.0$ y $p= .436$ respectivamente .

DISCUSION.

Los resultados de este estudio de seguimiento coinciden con otros trabajos. Se observa que en el grupo control con la administración prenatal de progesterona se reduce el riesgo de trabajo de parto prematuro antes de las 37 semanas.

También reduce el riesgo de nacimiento de un neonato con bajo peso al nacer menor de 2500 gramos, y en coincidencia con las tasas reportadas en los diferentes estudios que se han realizado.

En el presente estudio comparativo entre ambos grupos con factores de riesgo para parto prematuro se encuentra que la administración de progesterona es una práctica segura para las pacientes, ya que se presentaron complicaciones en menos del 10% de las pacientes del grupo control, sin embargo los riesgos implícitos de la misma como los efectos secundarios ya conocidos como los síntomas gastrointestinales, vértigo y somnolencia siempre se encuentran latentes para lo cual se debe evaluar de manera estrecha el riesgo beneficio de la administración de progesterona.

En mujeres con antecedentes de parto prematuro puede recomendar el uso de la progesterona profiláctica ya que se observó disminución de parto pretérmino en este grupo, asimismo, para las pacientes embarazadas en las que se encontró casualmente un cuello uterino corto, aunque en menor frecuencia.

Además, las ventajas que ofrece el bajo costo de la administración de progesterona profiláctica en pacientes con factores de riesgo son comparativamente mayores en cuanto al manejo intrahospitalario requerido una vez instalado el parto prematuro tanto para la madre como para el producto prematuro y las complicaciones a corto y largo

plazo.

Por último, se requieren estudios clínicos controlados aleatorizados más amplios para determinar si la administración profiláctica de progesterona en pacientes con factores de riesgo para parto prematuro reduce de manera significativa la morbi-mortalidad perinatal y la morbilidad grave neonatal e infantil a largo plazo, la cual se podría evaluar de manera predominante con un seguimiento infantil estrecho para determinar principalmente la presencia de alteraciones del neurodesarrollo y funciones cognitivas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Maternal mortality in 2005: estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, and The World Bank. Geneva: World Health Organization; 2007.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth, *The Lancet*, 2008;371(9606);75-84.
3. Lang C, Iams J. Goals and strategies for prevention of preterm birth: an obstetric perspective. *Pediatric clinics of North America* 2009;56:537–563.
4. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 1. Art. No.: CD004947; DOI: 10.1002/14651858.CD004947.pub2 (last updated on 31 December 2008).
5. Pushpanjali R, Shalini R, Neerja G, Gopalakrishnan RA, Agarwal R, Mehta M. Oral micronized progesterone for prevention of preterm birth. *International journal of gynecology and obstetrics*. 2009;104:40-43.
6. Caritis S, Rouse D, Peaceman A, Sciscione A, Momirova V, Spong C, et al. Prevention of preterm birth in triplets using 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2009;113:285-292.
7. Norman J, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomized, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *The Lancet* 2009; 373: 2034-2040.
8. Northen A, Norman G, Anderson K, et al and The National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). Follow up of children exposed in utero to 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate compared with placebo. *Obstetrics and Gynecology* 2007;110:865-872.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. Use of progesterone to reduce preterm birth. Committee Opinion No. 419. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2008.
10. Mathews TJ, Menacker F, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2002 period: linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2004;53:1-29
11. Kiefer DG, Keeler SM, Rust OA, Wayock CP, Vintzileos AM, Hanna N. Is midtrimester short cervix a sign of intraamniotic inflammation? *Am J Obstet Gynecol* 2009;200: 374.e1-5.
12. Vaisbuch E, Hassan SS, Mazaki-Tovi S, et al. Patients with an asymptomatic short cervix (\leq or \geq 15 mm) have a high rate of subclinical intraamniotic inflammation: implications for patient counseling. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:433.e1-8.

13. *Statement on Makena [press release]* Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2011. Mar 30, [Accessed on May 9, 2011]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm249025.htm>.
14. Lockwood CJ, Kuczynski E. Risk stratification and pathological mechanisms in preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001;15(suppl S2):78–89.[PubMed]
15. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19:773–782.[PubMed]
16. Oh SY, Kim CJ, Park I, et al. Progesterone receptor isoform (A/B) ratio of human fetal membranes increases during term parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1156–1160.[PubMed]
17. Renthal NE, Chen CC, Williams KC, et al. miR-200 family and targets, ZEB1 and ZEB2, modulate uterine quiescence and contractility during pregnancy and labor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107:20828–20833. [PMC free article][PubMed]
18. Mesiano S, Wang X, Norwitz ER. Progesterone receptors in the human pregnancy uterus: do they hold the key to birth timing? *Reprod Sci.* 2011;18:6–19.[PubMed]
19. 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.[PubMed]
20. 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 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med.* 2003;348:2379–2385.[PubMed]
21. 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.[PubMed]
22. Kuon RJ, Shi SQ, Maul H, et al. Pharmacologic actions of progestins to inhibit cervical ripening and prevent delivery depend on their properties, the route of administration, and the vehicle. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:455.e1–455.e9. [PMC free article][PubMed]
23. O'Sullivan MD, Hehir MP, O'Brien YM, Morrison JJ. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate vehicle, castor oil, enhances the contractile effect of oxytocin in human myometrium in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:453.e1–453.e4.[PubMed]

.....

ANEXOS.

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

PARA LA ADMINISTRACION DE PROGESTERONA PROFILACTICA VAGINAL PARA DISMINUIR RIESGO DE PARTO PRETERMINO.

HOSPITAL _____ PEMEX

Sra _____ Ficha _____
En _____ a _____ de _____ de 2012

MANIFIESTA.

1.- Por este medio que estoy totalmente de acuerdo en contribuir con esta investigación. Después de haberme informado las características de la misma, Sabiendo que mi aprobación es completamente voluntaria y que los resultados obtenidos solo se utilizarán con fines de investigación médica.

2.- Que el *Dr.* _____ me ha explicado los beneficios del uso de progesterona vaginal profiláctica al ser considerada paciente con factores de riesgo para presentar parto prematuro como los siguientes:

- La progesterona vaginal reduce los nacimientos prematuros tempranos (< 32 semanas) que se asocian a una alta tasa de complicaciones neonatales así como incapacidad neurológica a largo plazo.
- La administración Vaginal de la progesterona a las mujeres con cervix acortado detectada por ultrasonido redujo el índice de: 1) admisión de los recién nacidos a la Unidad de Cuidados Intensivos; 2) síndrome de diestres respiratorio; 3) la necesidad de apoyo con ventilación mecánica; y 4) complicaciones que incluyen: hemorragia intracraneal, enterocolitis necrotizante, dificultad respiratoria, infección y muerte.
- La progesterona Vaginal es efectiva en mujeres con cervix corto independientemente si habían experimentado parto prematuro previo.

3.- Que tras solicitar más información sobre los efectos secundarios de la progesterona vaginal, se me ha explicado que:

- No se ha observado intolerancia local (prurito, sensación de quemazón, flujo) en la práctica clínica o en el curso de diferentes estudios clínicos en los que se ha usado progesterona vaginal
- Ocasionalmente se pueden presentar: Somnolencia, Vértigo, Efectos gastrointestinales (*Nausea, vomito*)

4.-La interesada no costeará el material requerido siendo proporcionado por la unidad hospitalaria de adscripción a disposición del mismo

5.- En la experiencia mundial se ha observado el beneficio del uso de agentes progestágenos para disminuir parto pretérmino en pacientes con factores de riesgo o en primíparas sin factores de riesgo y longitud cervical disminuida diagnosticada por ultrasonido endovaginal en el segundo trimestre de gestación.

6.-No se dispone de estudios a largo plazo acerca del beneficio para disminuir mortalidad perinatal con el uso de progesterona vaginal.

7.-En el caso de desear la exclusión del estudio se podrá hacer en cualquier momento previo aviso al médico investigador.

8.-Tras haber leído y entendido toda la información acerca del procedimiento y habérme respondido a todas mis preguntas y demanda de aclaraciones, doy mi conformidad para la inclusión en la investigación mencionada y para que así consten firmo el presente junto al médico que me ha dado las explicaciones

Firman la presente.

Dr. _____

Acepto. _____

RECURSOS.

-RECURSOS HUMANOS.

Asesores de Tesis.

Doctor. Jorge Zepeda Zaragoza. Director Hospital PEMEX Norte Azcapotzalco.

Doctora. Martha Laura Crus Islas. Jefatura del Servicio de Urgencias. Hospital PEMEX Norte Azcapotzalco.

Presenta

Dra Ariana Gomez Sanchez. Residente Gineco- Obstetricia. Cuarto año.

Asi como colaboración de médicos adscritos y médicos residentes del Hospital Central Norte.

RECURSOS MATERIALES

Pacientes con factores de riesgo demostrados para amenaza de parto pretérmino

derechohabientes de petróleos Mexicanos

Expediente clínico electrónico

Consentimiento informado firmado por la paciente.

Equipo de ultrasonido Voluson

Progesterona natural micronizada 200 miligramos.

Gel vaginal

Preservativo

Bascula

PRESUPUESTO

Se consumirán recursos financieros internos para la investigación

CRONOGRAMA.

- Se someterá el protocolo a aprobación por el comité de ética e investigación
- Se recolectará la muestra de los casos en el tiempo determinado del 1-03-2012 al 31-06-2012.
- Se recolectará la muestra de los controles en el tiempo determinado del 1-07-2012 al 31-07-2012.
- Se analizarán los datos obtenidos a través del programa de estadística médica SPSS en el mes de agosto del 2012.