



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

*USO DE PROGESTERONA MICRONIZADA VAGINAL EN LAS
PACIENTES EMBARAZADAS CON ANTECEDENTE DE PARTO
PREMATURO QUE ACUDIERON AL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE SEPTIEMBRE 2013 Y JUNIO
2014.*

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DRA CLAUDIA NAYELY PAREDES PALMA

Residente de 4to año de la especialidad de Ginecología Y Obstetricia

ASESOR TEÓRICO Y ASESOR METODOLÓGICO

DRA. ROCIO GUERRERO BUSTOS

Jefa de enseñanza de la unidad de Ginecología y Obstetricia

Nombramiento universitario y de investigador:

Profesor adjunto a curso de postgrado en Ginecología y Obstetricia.

DR. MANUEL BORGES IBAÑEZ

Profesor adjunto a curso de postgrado en Ginecología y Obstetricia.

México, D. F. JUNIO 2014



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.

CONTENIDO	
AGRADECIMIENTOS	III
RESUMEN	IV
INTRODUCCIÓN	1
MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES	1
EPIDEMIOLOGÍA	1
PATOGENESIS	2
FACTORES DE RIESGO	5
PREDICTORES EFICACES DE PARTO PREMATURO	12
EFFECTOS DE LA PROGESTERONA	15
USO DE LA PROGESTERONA EN PARTO PRETERMINO	16
EFFECTOS ADVERSOS	18
PROGESTERONA MICRONIZADA	20
CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS	20
JUSTIFICACIÓN	22
OBJETIVOS	22
OBJETIVO GENERAL	22
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
HIPÓTESIS	22
MATERIAL Y MÉTODOS	23
TIPO DE ESTUDIO	23
POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	23
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	23
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	24
RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	26
PROCEDIMIENTO	26
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO	27
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES	35
REFERENCIAS	37
ANEXOS	40

AGRADECIMIENTOS

Sin duda la sensación de triunfo es maravillosa, el hecho de llegar a una meta más es una de las mejores cosas que le puedan pasar al ser humano

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en mi realización como Médico y el inicio de mi vida como Especialista, agradezco:

En primera instancia a Dios por permitirme creer en mí y ayudarme a afrontar retos, por las alegrías brindadas y también por las tristezas, porque en esta vida, de todo se aprende.

A mis padres, por ser el sustento en mi vida, por ser mis maestros, y mis guías, por su apoyo incondicional para llegar a cumplir mis sueños con y a pesar de ellos y por siempre extenderme sus brazos cuando más lo necesitaba. Gracias ma, Gracias pa!

A mis Hermanos el Dr. Juan Carlos Paredes y el Lic. Mauricio Paredes, a quienes admiro desde lo más profundo, siguiéndolos en todo momento, y porque a pesar de peleas siempre han estado con su apoyo incondicional. Gracias!

A mis maestros a la Dra Rocío Guerrero, Dr Manuel Borges a quienes debo la revisión de este trabajo, Gracias por la orientación, el seguimiento y la supervisión, ya que sin ustedes la realización de esta tesis no hubiera sido posible y también gracias por el apoyo recibido a lo largo de estos años.

A la Guardia C: mis maestros y amigos la Dra Santillan, Guadarrama, Salas, Zavala, Carmona; Quienes fomentaron en mí el amor a la Ginecología, Gracias por su ayuda a lo largo de mi crecimiento y su confianza, A mi Familia Katherine, Alonso, Mau, Carranco, Carlita, Mich, Lidia y mis niños mas pequeños Memo y Jules, Gracias por depositar su confianza en mí, son en quienes he depositado mi mayor esfuerzo y gracias a ustedes también he crecido académicamente. Y a mi muy especial compañero Moisés con quien he vivido esta experiencia y aventura, debo decirte que a pesar de todas las adversidades, no cambiaría nada y mi residencia no pudo haber sido mejor. A mis Hermanas Gansas, compañeras de carrera y vida sin duda la residencia no habría sido lo mismo sin ustedes.

Un agradecimiento muy especial merecen todos mis maestros de quienes aprendí el valor que se requiere para tomar decisiones, y a quienes debo el amor que siento por la Ginecología al Dr. Guerrero, Dr. Vargas, Dr. Oropeza, Dr. Coronel, Dr. Briones, Dr. Hernández, Dra. León, Dra. De Anda, Dra. Alemán, Dr. Ortiz, Dr. Leal, Dra. Villa, Dra. Rojo, Dra. Aguirre, Dra. Aguilar, Dr. García Gudiño, Dr. García Cervantes, Dra. Moreno, Dr. Sandoval, Dr. Antonio, Dr. Mendvil, Dra. Velazquillo, Dra. Santana, Dra. Méndez, Dr. Rodríguez, Dr. Axtle, Dr. González, Dr. Alejo, Dr. Díaz, Dr. Magaña, Dr. Villa, Gracias por hacerme crecer día a día y ponerme retos, Porque gracias a eso soy capaz de tomar decisiones, Gracias Maestros!

RESUMEN

Aproximadamente 70 y 80% de los nacimientos pretérmino ocurre espontáneamente, de los cuales 40% al 50% presentan ruptura espontánea de membranas, del 20 al 30% se presentan secundarios a enfermedad materna (ejemplo: preeclampsia, placenta previa, desprendimiento de placenta, restricción del crecimiento intrauterino, embarazo múltiple). La prematuridad está en relación directa con muerte neonatal, es decir aquella que ocurre dentro de los primeros 28 días de vida. Es causa del 27 % de muertes neonatales en el mundo, comprometiendo a un millón de muertes anuales.

Existen un gran número de procesos patológicos que desencadenan la amenaza de parto que culmina en parto pretérmino como lo son: activación materna o fetal del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, incremento en la producción placentaria de la hormona liberadora de corticotropina, liberación de prostaglandinas, infecciones, polimorfismos en cuanto a la inmunidad materna, entre otros. Uno de los factores de riesgo más relevantes descritos en la literatura es la historia de los nacimientos prematuros previos, es el principal factor de riesgo para parto prematuro futuro, y las recurrencias ocurren a menudo a la misma edad gestacional. En las grandes series, la frecuencia de parto prematuro recurrente fue de 14 a 22 por ciento después de un parto prematuro, del 28 al 42 por ciento después de dos, y 67 por ciento después de tres.

La progesterona es esencial para la iniciación y mantenimiento del embarazo. EL rol de la progesterona al final del embarazo aun no es claro. Se ha comprobado que mantiene la quiescencia uterina de la segunda mitad del embarazo limitando la producción de prostaglandinas e inhibiendo la expresión de la concentración de proteínas transportadoras en el miometrio incluyendo canales de transporte, receptores de oxitocina, receptores de prostaglandinas y uniones gap. Se ha demostrado que la progesterona previene apoptosis en las membranas fetales, lo cual puede tomarse como preventivo para la ruptura prematura de membranas, esta última causa común de parto prematuro.

INTRODUCCIÓN

Marco de referencia y antecedentes

Antecedentes

Se define al parto pretérmino a aquel que ocurre antes de la semana 37 de gestación (<259 días), clasificándose de la manera siguiente:

- Por edad gestacional:
 - Moderadamente prematuro: 33 a 37 semanas
 - Prematuro tardío : 34 a 36 semanas
 - Muy prematuro: 28 a 32 semanas
 - Prematuro extremo: < 28 semanas
- Por peso :
 - Peso bajo al nacer: < 2500 gramos
 - Peso muy bajo al nacer: < 1500 gramos
 - Peso extremadamente bajo para nacer: <1000 gramos

La alianza global para prevenir la prematuridad y mortinatos han propuesto recientemente una alternativa para su clasificación. Acorde a este sistema se categorizo acorde al fenotipo clínico considerando: a) una o más condiciones maternas, placentarias y del feto; b) presencia o ausencia de signos de parto pretérmino; c) enfermedad desencadenante. Este sistema los categoriza en prematuros espontáneos o inducidos, y no etiqueta ningún prematuro a ser predefinido en algún fenotipo y toma en cuenta los aspectos relevantes maternos, fetales y las condiciones placentarias.¹

EPIDEMIOLOGIA

Aproximadamente 70 y 80% de los nacimientos pretérmino ocurre espontáneamente, de los cuales 40% al 50% presentan ruptura espontanea de membranas, del 20 al 30% se presentan secundarios a enfermedad materna (ejemplo: preeclampsia, placenta previa, desprendimiento de placenta, restricción del crecimiento intrauterino, embarazo múltiple).²

La prematuridad esta en relación directa con muerte neonatal, es decir aquella que ocurre dentro de los primeros 28 días de vida. Es causa del 27 % de muertes neonatales en el mundo, comprometiendo a un millón de muertes anuales. El riesgo de mortalidad disminuye en relación al incremento en edad gestacional, sin embargo la morbilidad

incluye secuelas a largo plazo como déficit en el desarrollo neurológico e incrementa el riesgo en el desarrollo de enfermedad crónica en el adulto.³

Prevalencia:

- En Europa entre el 5 – 11 %.
- En África del 18%.
- En Estados Unidos de América del 11.9%.
- En México en el Hospital General de México de 4.18%.⁵

De estos nacimientos el 84 % ocurre entre la semana 32 a 36 semanas, 10 % ocurre entre la semana 28 a 32 y el 5% ocurre en menores de 28 semanas según la literatura mundial.²

En México, la tasa de mortalidad perinatal ha disminuido en los últimos 20 años; sin embargo, existen regiones del país con elevada morbilidad y mortalidad materno-infantil, congruente con el perfil epidemiológico de la marginación y el rezago en las condiciones de salud, como lo demuestra un estudio de casos y controles realizado en el Hospital General de Comitán, Chiapas, durante el año 1999, en el que se demostró una relación significativa entre la prematuridad con bajo peso para la edad gestacional y la mortalidad perinatal (RM: 9.20; IC 95%, 4.4-19.2), lo que significa que los nacidos prematuros tienen 9.2 veces más riesgo de muerte perinatal en comparación con los nacidos a término.⁴

En el Hospital General de México se realizó un estudio retrospectivo para el periodo de los años 1995 a 2001, en el que se registraron 57,431 recién nacidos de los cuales 2,400 fueron prematuros (4.18%). De éstos, 1,621 ingresaron en la unidad de cuidados intensivos neonatales (67.5%), fallecieron 758 (46.7%) y 863 egresaron por mejoría. La mayoría de los prematuros (56.2%) tenía al nacimiento entre 30 y 34 semanas de embarazo. Según lo esperado, la mortalidad es mayor conforme se reduce el peso al nacimiento. La estancia en la unidad de cuidados y en 29.2% la preeclampsia fue la causa de interrupción prematura del embarazo. La población que accede a este hospital procede en su totalidad de un medio socioeconómico bajo con control prenatal irregular.⁵

PATOGENESIS

Existen un gran número de procesos patológicos que desencadenan la amenaza de parto que culmina en parto pretérmino. A continuación se describen algunos de ellos como los más relevantes:

1. Activación materna o fetal del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal asociado a ansiedad materna y depresión o estrés fetal como lo demuestran dos estudios realizados al respecto de la depresión en mujeres embarazadas y sobre el estrés inducido por el terrorismo en los Estados Unidos los cuales demostraron un incremento en el nacimiento de fetos prematuros.⁶

Se ha propuesto que esto resulta en alteración de la vascularidad útero placentaria evidenciándose daño, sangrado y anormal conversión de las arterias espirales. Esto propuesto también en pacientes que presentan preeclampsia en las cuales se encuentra incremento en el riesgo de prematuros espontáneos así mismo eleva la incidencia de fetos con restricción del crecimiento que culminen en nacimientos prematuros electivos. Los mecanismos descritos por los cuales este sistema induce el parto pretérmino son:

- a) Incremento en la producción placentaria de la hormona liberadora de corticotropina. En el embarazo se expresa esta hormona a nivel de la placenta y el corion, el amnios y células deciduales. Esta estimula la secreción de ACTH en el hipotálamo, así mismo promueven la secreción de cortisol en las suprarrenales. El cortisol inhibe la secreción de hormona liberadora de corticotropina y ACTH mediante feedback. En contraste a nivel placentario y en decidua el cortisol estimula la liberación de hormona liberadora de corticotropina activando al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y haciendo positivo el Feedback. Así mismo esta positividad promueve la producción de prostaglandinas a nivel del corion, amnios y decidua. Las prostaglandinas promueven la secreción de hormona liberadora de corticotropina creando un segundo feedback.⁷
- b) Incremento de la hormona adrenocorticotrópica de la hipófisis fetal, lo cual estimula la producción de estrógenos y prostaglandinas que activan el miometrio e inician trabajo de parto.⁷
- c) Existe evidencia de la actividad estimulante directa al miometrio por parte de la hormona liberadora de corticotropina.⁷
- d) Prostaglandinas: Los estudios recientes de prostaglandinas evidencian su papel en el trabajo de parto por elaboración de metaloproteinasas y activación miometrial. Estudios in vitro en humanos sugieren la acción de las prostaglandinas incrementan la expresión del receptor de progesterona A y B. Desde que la isoforma de progesterona A antagoniza el trabajo de parto de la isoforma B.⁶
- e) Estrógenos: La activación del Hipotálamo-hipófisis-adrenal también se ve envuelto por los estrógenos. La secreción de ACTH por hipófisis fetal, estimula la síntesis adrenal de DHEA's, que se convierte en 16-hidroxi-DHEA's en el hígado fetal, convirtiendo este precursor a estrona (E1), estradiol (E2) y estriol (E3), lo cual en presencia de un receptor de estrógenos alfa se

activa el miometrio incrementando las uniones Gap, receptores de oxitocina y actividad de prostaglandinas, responsables de la contracción miometrial, La función de la progesterona es retirar este efecto disminuyendo las concentraciones del receptor para estrógenos alfa.⁷

2. Infecciones: la inflamación es un mecanismo protector ante el daño, en condiciones ideales esta controlado y es benéfico, pero cuando esta alterado se convierte en dañino. Se ha mencionado como mecanismo para desarrollo de parto pretérmino, a los procesos infecciosos de las vías urinarias, se ha demostrado que el tratamiento a bacteriuria sintomática disminuye el riesgo de desarrollar parto pretérmino. Otro ejemplo son los cambios en la flora vaginal con disminución de los lactobacilos e incremento a la flora bacteriana aumenta el riesgo de parto pretérmino. En caso similar las enfermedades periodontales suponen un proceso inflamatorio constante el cual juega un rol importante en el desarrollo de parto pretérmino, depende del tiempo y tipo de terapia a estas enfermedades el éxito en la disminución del riesgo del parto pretérmino. Por ultimo la corioamnioítis clínica y subclínica son por mucho las mas comunes patologías que desencadenan partos pretérmino, y hasta un 50% de aquellos fetos menores a 30 semanas.⁷

Existen en la población muchos polimorfismos genéticos respecto a la inmunidad y la respuesta inflamatoria asociada a parto pretérmino por ello se ha establecido que es también un factor de riesgo la raza conde la prevalencia de los Afro-americanos en mucho mayor que los caucásicos. Se ha sugerido polimorfismos en el gen para factor de necrosis tumoral alfa y su asociación en la vaginosis bacteriana como incremento en el riesgo de desarrollar parto pretérmino. Existen en decidua, amnios, corion y cérvix receptores ligando similares a las proteínas bacterianas que inducen la transcripción del factor de necrosis tumoral Kappa B los cuales son responsables de activar la cascada de la inflamación. Pero esta activación a su vez depende los receptores moleculares (ej. CD14), adaptadores intracelulares de señalización (ej. MyD88) y receptores solubles moduladores (ej. TR2, IL6, gp130). Estos a su vez activan a neutrófilos y macrófagos, a su vez estos a varios mediadores de la inflamación, lo cual los llevara a la expresión de la COX-2 la cual inhibe la enzima 15 hidroxí-prostaglandina deshidrogenasa, promoviendo la acción de mataloproteinasas en el amnios, corion, decidua y cérvix hasta degradar la matriz extracelular de las membranas fetales y el cérvix.⁷

3. Bacterias: se ha demostrado la capacidad que tienen ciertas bacterias (ej. Pseudomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Bacteroides, and Enterobacter) para producir proteasas, colagenasas y elastasas que tienen la capacidad de degradar las membranas fetales. Se ha demostrado la producción de fosfolipasa A2 bacteriana y

endotoxinas las cuales desencadenan la síntesis de prostaglandinas y a su vez contracciones uterinas.⁷

4. Se ha mencionado el desarrollo de mediadores pro inflamatorios sin infección, esto visto en aquellas pacientes las cuales demuestran hipo perfusión placentaria como desencadenante no solo de parto pretérmino espontaneo, así mismo de parto pretérmino electivo por restricción del crecimiento intrauterino.^{2,7}
5. Hemorragia decidual: esta condición es altamente asociada a parto pretérmino así como ruptura prematura de membranas. La principal causa de hemorragia decidual es la placenta previa y el desprendimiento prematuro de placenta normo inserta, entre otras causas tenemos a deficiencia de factores de la coagulación. El desprendimiento de placenta va acompañado de un proceso inflamatorio en ausencia de infección, ya que existe evidencia de la existencia de proteasas en la hemoglobina libre activando la inmunidad y los mecanismos que refuerzan el proceso inflamatorio, la trombina es un potente inductor de IL8 en las células deciduales aumentando el infiltrado por neutrófilos en ausencia de infección. Los factores hormonales como la progesterona juegan un rol importante como modulador interfiriendo en la unión trombina – metaloproteinasas las cuales son desencadenantes directos de parto pretérmino.⁷
6. Sobredistensión Uterina: el embarazo múltiple, polihidramnios y otras causas de sobre distensión uterina se han descrito como factores de riesgo para parto pretérmino. El elongamiento del miometrio induce uniones gap, regulación de los receptores de oxitocina, producción de prostaglandinas E2, F2 y miosina kinasa, lo cual precede a contractilidad uterina y dilatación cervical.⁸
7. Patologías cervicales: la insuficiencia cervical se refiere a la dilatación o ineficacia de cérvix lo cual culmina en perdida fetal. Esto va en relación a al acortamiento cervical, quiescencia cervical, así como el liquido amniótico, membranas fetales y actividad de anti proteasas deciduales.⁷

FACTORES DE RIESGO

1. Factores reproductivos
 - a. Historia de los nacimientos prematuros: es el principal factor de riesgo para parto prematuro futuro, y las recurrencias ocurren a menudo a la misma edad gestacional. En las grandes series, la frecuencia de parto prematuro recurrente fue de 14 a 22 por ciento después de un parto prematuro, del 28 al 42 por ciento después de dos, y 67 por ciento después de tres. En

comparación, si no hay antecedentes de parto prematuro temprano, entonces el riesgo de parto prematuro temprano fue sólo del 0,2 al 0,8 por ciento.⁹

- b. Historia del aborto: No está claro si el aborto inducido es un factor de riesgo independiente para resultados adversos obstétricos. Una revisión sistemática de estudios que informaron los resultados del parto de mujeres con antecedentes de aborto inducido encontró que el procedimiento se asocia con un riesgo pequeño pero estadísticamente significativo de parto prematuro (8,7 frente al 6,8 por ciento; OR 1,27, IC 95% 1.12-1.44), y el riesgo aumenta con el número de interrupciones del embarazo. Todos estos estudios retrospectivos son deficientes debido a que están sujetas a sesgos de memoria y ajuste inadecuado de muchos de los otros factores de riesgo para resultados adversos del embarazo (por ejemplo, enfermedad de transmisión sexual, tabaquismo).¹⁰
- c. Periodo intergenésico corto: parece ser un factor de riesgo para parto prematuro. Los datos disponibles son insuficientes para llegar a conclusiones definitivas o recomendaciones basadas en la evidencia en relación con el espaciamiento de embarazos. El meta-análisis de estudios controlados sugiere que el intervalo entre embarazos óptimo es de 18 a 59 meses. El mayor riesgo de parto prematuro parece ocurrir cuando el intervalo entre nacimientos es inferior a seis meses. Un intervalo entre embarazos de ≥ 60 meses parece estar asociada con un mayor riesgo de preeclampsia, distocia de parto, el nacimiento prematuro, bajo peso al nacer y pequeños para la edad gestacional. Los largos intervalos entre embarazos también pueden estar asociados con un mayor riesgo de muerte fetal, pero los datos son escasos y una mayor investigación es necesaria. Los intervalos cortos entre embarazos se asocia con un mayor riesgo de rotura uterina en mujeres que intentan un trabajo de parto después de un parto por cesárea anterior. Los intervalos cortos también están asociados con desprendimiento de placenta y placenta previa. Los intervalos cortos entre embarazos también pueden estar asociados con un mayor riesgo de autismo. Se sugiere que las mujeres con antecedentes de parto prematuro, bajo peso al nacer o pequeños para la edad gestacional el intervalo de sus embarazos sea por lo menos seis meses de diferencia (Grado 2C).¹¹
- d. La reproducción asistida: Los pacientes deben ser informados de que los embarazos concebidos por técnicas de reproducción asistida (TRA) se asocian con un mayor riesgo de gestaciones múltiples, anomalías

congénitas, parto pretérmino, bajo peso al nacer y las complicaciones asociadas con estos resultados. Incluso para los embarazos únicos con TRA, el riesgo relativo de complicaciones comunes del embarazo, tales como restricción del crecimiento fetal, preeclampsia, parto prematuro y la mortalidad perinatal se incrementó, aunque no claramente independiente de la infertilidad en sí.¹²

- e. Gestación múltiple: representan sólo 2 a 3 por ciento de todos los nacimientos, pero el 17 por ciento de los nacimientos con menos de 37 semanas de gestación y un 23 por ciento de los nacimientos con menos de 32 semanas.⁹ El mecanismo de trabajo de parto prematuro en los embarazos múltiples puede estar relacionado con la distensión del útero o de complicaciones relacionadas, tales como la incompetencia del cuello uterino. El aumento de la producción de esteroides en los embarazos múltiples pueden jugar un papel en la iniciación del parto prematuro. En particular, el aumento de los niveles circulantes de relaxina asociados con la superovulación puede causar insuficiencia cervical.⁷
- f. Sangrado vaginal : o hemorragia decidual que se manifiesta como sangrado vaginal en el primer trimestre y / o segundo está asociado con un mayor riesgo de parto prematuro y ruptura prematura de membranas, (ver patogénesis).⁷
- g. Infección: Múltiples estudios independientes de varias disciplinas (epidemiología, histopatología, microbiología, bioquímica y medicina materno-fetal) han reportado una asociación entre la infección / inflamación y el parto pretermino.⁹ (ver patogénesis)
- h. Bacteriuria asintomática - La bacteriuria asintomática se ha asociado con el parto prematuro. Una revisión sistemática realizada por la Organización Mundial de la Salud evaluó el papel del tratamiento nutricional y el antibiótico en la aparición del parto pretérmino, el tratamiento de la bacteriuria asintomática fue confirmado para disminuir la incidencia de nacimientos prematuros y de bajo peso al nacer. Algunos de exceso de mortalidad fetal en pacientes con infección del tracto urinario se relaciona con trastornos no infecciosos placenta o el feto que le pasó a ocurrir simultáneamente con bacteriuria / piuria, esta observación sugiere que la bacteriuria / piuria puede ser un marcador a favor, así como una causa de, los pobres resultados del embarazo.¹³

- i. Enfermedad periodontal: En estudios en humanos y animales, la enfermedad periodontal y los patógenos periodontales en el líquido amniótico se han asociado con una variedad de eventos adversos en el embarazo, incluyendo el nacimiento de bajo peso, parto prematuro, restricción del crecimiento fetal, preeclampsia y muerte fetal. Las bacterias orales que se han asociado tanto con la enfermedad periodontal y parto prematuro son *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, y *Fusobacterium nucleatum*. La enfermedad periodontal puede causar parto prematuro por la translocación de patógenos periodontales en la unidad feto placentaria a través de las acciones de los mediadores de la inflamación de origen periodontal. En este momento, no hay pruebas suficientes de ensayos bien diseñados en esta área para permitir una conclusión en cuanto a si el embarazo resultado de complicaciones de la enfermedad periodontal.⁹
- j. Paludismo – Malaria: En comparación con las mujeres no embarazadas, embarazadas y en puerperio las mujeres están en mayor riesgo tanto de contraer la malaria y el desarrollo de una enfermedad más grave. Una de las características únicas de la malaria en el embarazo es la capacidad de *P. falciparum* para secuestrar en el espacio intervelloso de la placenta. El embarazo asociado a la malaria se caracteriza por el secuestro y la multiplicación de una población distinta de parásitos de la malaria en la placenta. Estos parásitos expresan una clase específica de antígenos de superficie que median la adhesión de los eritrocitos infectados por el parásito de sulfato de condroitina A (CSA) en el revestimiento del sincitiotrofoblasto el espacio intervelloso. Una vez que estos parásitos adherirse a la superficie de las vellosidades trofoblásticas, inducen la acumulación de leucocitos inflamatorios, que causan la necrosis de tejido placentario adyacente. El diagnóstico de la malaria debe ser considerado en cualquier mujer febril que ha viajado o residido en una región malárica, aunque sea brevemente, o sólo en tránsito. Frotis de sangre periférica se utilizan normalmente para el diagnóstico, pero puede ser negativo en las mujeres con malaria placentaria. Los resultados perinatales adversos asociados a la malaria incluyen de aborto, restricción el crecimiento del feto, parto prematuro, bajo peso al nacer, mortalidad perinatal e infección congénita.¹⁴
- k. Otras infecciones: múltiples estudios han informado una asociación entre el trabajo de parto prematuro o parto, y varias infecciones del tracto

genitourinario, además de la bacteriuria asintomática, incluidos los estreptococos del grupo B, por *Chlamydia trachomatis*, la vaginosis bacteriana, *Neisseria gonorrhoeae*, sífilis y *Trichomonas vaginalis*. Sin embargo, una asociación causal de la mayoría de estas infecciones no se ha probado, y es objeto de controversia. A modo de ejemplo, los micoplasmas se encuentran comúnmente en los fluidos vaginales y cervicales, con buena evidencia de una relación entre la colonización del tracto genital inferior y los resultados adversos del embarazo. Además, los ensayos controlados con placebo han demostrado que el tratamiento antibiótico cervicovaginal tuvo un efecto modesto o nulo en la prolongación de la gestación. Por último, un estudio de mujeres con parto prematuro previo y la vaginosis bacteriana observado que estas mujeres eran mucho más propensas a presentar longitudes de cuello uterino cortas, que las mujeres similares sin vaginosis bacteriana. La carga bacteriana total se incrementa en la presencia de *Ureaplasma* del tracto genital inferior. Este concepto es apoyado por el frecuente aislamiento de organismos asociados con la vaginosis bacteriana (por ejemplo, las especies de *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Mobiluncus*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*) de líquido amniótico obtenido mediante amniocentesis durante el trabajo de parto prematuro. Estos organismos son difíciles de cultivar y la falta de aislamiento en los estudios de la infección intraamniótica puede haber debilitado las investigaciones.^{15,16}

2. Factores Genéticos: el riesgo de parto prematuro también se incrementa ligeramente en familiares de primer grado las mujeres de una mujer que tuvo un parto prematuro. El análisis de la segregación y otros estudios genéticos han identificado los genes de susceptibilidad. La ascendencia afroamericana está consistentemente asociada con un mayor riesgo de parto prematuro mediados por un locus de susceptibilidad en el cromosoma 7. Las diferencias en los factores de riesgo epidemiológico en cuenta para algunos de este mayor riesgo, pero polimorfismos genéticos también parecen desempeñar un papel importante.⁹
3. Características demográficas: en los Estados Unidos los negros no hispanos siempre tienen una mayor tasa de parto prematuro que los blancos no hispanos, y la tasa de parto prematuro es mayor en los extremos de la edad materna. La falta de atención prenatal se ha identificado de forma consistente como un factor de riesgo para parto pretérmino y parto, pero es menos claro si esta asociación es causal o un marcador de otros factores que contribuyen al nacimiento prematuro. La atención prenatal intensiva no se ha demostrado que disminuye el riesgo de parto prematuro.¹⁷

4. El estilo de vida:

- a. La actividad física y el trabajo: hay varios mecanismos por los cuales la actividad física materna puede aumentar la incidencia de parto prematuro, incluyendo la reducción del flujo sanguíneo uterino y la elevación de las concentraciones de la hormona liberadora de corticotropina y catecolaminas. Sin embargo, una relación entre la actividad derivada de la maternidad y el trabajo de parto prematuro no ha sido claramente establecida. Una serie prospectiva se intentó determinar la relación entre la fatiga laboral y el trabajo de parto prematuro, un total de 2929 mujeres con embarazos de feto único en 22 a 24 semanas de gestación fueron evaluadas, entre los hallazgos significativos de este estudio son: parto pretérmino espontáneo y parto prematuro no estaban asociados con la fatiga laboral entre las mujeres nulíparas o multíparas. Un creciente número de horas trabajadas por semana se asoció con un aumento del riesgo de RPM pretérmino en mujeres nulíparas. Es importante para cuantificar todos los factores involucrados en el esfuerzo relacionado con el trabajo, así como la capacidad de la madre para manejar el estrés y la fatiga.^{7,9}
- b. Situación socioeconómica: La tasa de nacimientos prematuros es un indicador de las condiciones de salud de una población, y se relaciona con el nivel socioeconómico, la salud materna, el acceso oportuno a los servicios de salud adecuados, la calidad en la atención y las políticas públicas en materia de salud materna y perinatal. Además, es un reflejo claro de las circunstancias de vida, el estatus social y la importancia que para el Estado tiene la salud de sus ciudadanos.⁵
- c. Coito - La relación sexual no es un factor de riesgo para parto prematuro.¹⁸
- d. Dieta: existe una falta de evidencia de estudios aleatorizados sobre el efecto de la dieta en la duración de la gestación. Ni los suplementos de proteína hipocalóricas equilibradas, ni los suplementos de proteína afecta a la tasa de parto prematuro.¹⁹
- e. Cambios en el peso materno: los extremos de peso antes del embarazo y / o índice de masa corporal se han asociado con mayores tasas de parto prematuro. La fuerza de esta asociación no está bien definido porque el efecto es bimodal, en oposición a lineal, y debido a variables interdependientes. Por ejemplo, bajo peso antes del embarazo puede ser

confundida por la situación socioeconómica, raza u origen étnico, e incluso el aumento de peso durante el embarazo. Las pacientes embarazadas obesas están en mayor riesgo de nacimiento prematuro como resultado de complicaciones médicas. La obesidad antes del embarazo también parece aumentar el riesgo de ruptura prematura de membranas (RPM). Los efectos del aumento de peso en el nacimiento prematuro también parecen variar según la raza / origen étnico.²⁰

- f. Fumar - El fumar cigarrillos tiene una relación dependiente de la dosis con el riesgo de parto prematuro. Este efecto puede ser explicado por mayores tasas de tabaquismo relacionados con las complicaciones del embarazo, como desprendimiento de placenta, placenta previa, ruptura prematura de membranas, y la restricción del crecimiento intrauterino.⁹
- g. El abuso de sustancias: el abuso de sustancias materna aumenta el riesgo de parto prematuro, pero es difícil separar el riesgo atribuible a la sustancia a partir de otros factores de riesgo, que son comunes en estos pacientes. En un estudio, las mujeres con cocaína en muestras de orina positivas era cuatro veces mayor el riesgo de desarrollar trabajo de parto prematuro. La cocaína es la sustancia más comúnmente identificada y se detectó en aproximadamente el 60 por ciento de las mujeres en trabajo de parto prematuro con las pruebas de toxicología positivas. El alcohol y el tolueno son sustancias adicionales asociados con un mayor riesgo de parto prematuro. El riesgo de parto prematuro es de 25 a 63 por ciento en las mujeres que usan varios medicamentos.^{21,22}
- h. Estrés: una asociación entre el estrés y el trabajo de parto prematuro es biológicamente posible. Hay evidencia de que el estrés materno y fetal activa las células de la placenta, decidua y las membranas fetales para producir hormona liberadora de corticotropina entre otras sustancias mecanismo explicado previamente en patogénesis.^{7,9}

3. Factores cervical y uterino:

- a. Cuello uterino corto - Hay una relación inversa entre la longitud cervical por ecografía y la edad gestacional al momento del parto. No hay datos suficientes sobre los que basar una recomendación para el cribado universal de la longitud cervical en todas las mujeres embarazadas y, si está indicado, cuando la evaluación debe ser iniciado y con qué frecuencia debe repetirse. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomienda

que el cuello del útero se examinará cuando sea clínicamente apropiado y técnicamente viable. El Instituto Americano de Ultrasonido en Medicina se hace eco de esta posición, y añade que "una exploración transvaginal o transperineal puede tenerse en cuenta cuando la evaluación del cuello uterino es necesario". El Colegio Americano de Radiología ha recomendado que el cuello uterino y el segmento inferior del útero ser reflejado en cada examen en el segundo trimestre en busca de canalizar o un cuello uterino corto.^{9,23}

- b. La cirugía de cuello del útero: los procedimientos ablativos y la escisión para el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical se han asociado con un mayor riesgo de aborto involuntario y tardío de los nacimientos prematuros. Cuando una gran cantidad de colágeno se extrae durante la conización cervical, disminución de la resistencia a la tracción del cuello del útero, incrementa la susceptibilidad a trabajo de parto prematuro y el desarrollo de parto. Además, las glándulas cervicales producen moco puede ser eliminado, por lo tanto un obstáculo potencial a la infección ascendente puede ser socavado. Cicatrización cervical después de la conización también puede conducir a la pérdida de la plasticidad del cuello del útero haciendo que el embarazo sea más vulnerable a la ruptura prematura de membranas. Debido a estas preocupaciones, la cirugía de cuello uterino en mujeres que planeen futuros embarazos deberían eliminar la cantidad mínima de tejido necesario para un tratamiento adecuado.²⁴
- c. Malformación uterina: se ha informado una tasa de parto prematuro del 17 por ciento en presencia de útero unicornio. Las mujeres con duplicación uterina también están en mayor riesgo de parto prematuro que las mujeres con un útero normal (29 frente a 3 por ciento). La relación entre el trabajo de parto prematuro y leiomioma uterino es más complicado y se basa principalmente en estudios observacionales. La presencia de un fibroma grande (es decir, ≥ 5 a 6 cm) parece ser el factor que mejor se correlaciona con un mayor riesgo de parto prematuro.⁹
- d. Trastornos crónicos médica materna: Crónicas trastornos médicos maternos puede asociarse con complicaciones maternas o fetales que requiere por indicación médica, parto prematuro.⁹

PREDICTORES EFICACES DE PARTO PREMATURO

Una serie de marcadores biológicos en suero, amniótico y las secreciones del cuello del útero han sido evaluadas por su potencial para predecir el trabajo de parto prematuro. El

método bioquímico más comúnmente utilizado para la diferenciación de las mujeres que están en alto riesgo de parto pretérmino de aquellos que no lo están es la medición de fibronectina fetal (fFN) en las secreciones cérvico-vaginales y la prueba se realiza sola o en combinación con la evaluación ecográfica de la longitud cervical.²⁵

1. Cervix corto: la longitud cervical es estable normalmente entre las 14 y 28 semanas de gestación, declina substancialmente después de la semana 28 a la 32, describiéndose una curva de acortamiento normal. Acorde a percentilas:
 - a. Percentil 2: 15 mm
 - b. Percentil 5: 20 mm
 - c. Percentil 10: 25 mm
 - d. Percentil 50: 35 mm
 - e. Percentil 90: 45 mm

La longitud de cervical media antes de la semana 22 es de 40mm, de las 22 a las 32 semanas de 35mm, después de la semana 32 de 30 mm, sin verse afectado por paridad, raza o peso materno. Se ha definido que por debajo de percentil 10 (25 mm) el riesgo de parto pretérmino es significativamente incrementado. El riesgo de parto pretérmino es mas alto cuando se diagnostica aproximadamente entre las semanas 16 y 28 de la gestación. A si también es un predictor menos útil cuando se mide después de la semana 30 ya que fisiológicamente es mas corto en este tiempo. Hay que tomar en cuenta que existen factores que afectan la longitud cervical donde se incluye la gestación multiple, historia previa de parto pretérmino, antecedente de dilatación cervical.²³

El valor predictivo positivo de la prueba es del 20 al 30 % cuando se mide en mujeres con cuello corto en embarazo mayor la semana 35. En mujeres con un parto prematuro previo, aumenta la sensibilidad a un 70 por ciento, y es mayor en las mujeres con partos prematuros tempranos y / o repetido. Las mujeres con embarazo gemelar tienen aproximadamente el doble de probabilidades de tener un cuello uterino corto de 24 a 28 semanas de gestación en comparación con las mujeres con embarazos únicos. Del 40 - 50 por ciento de los embarazos gemelares con la longitud cervical ≤ 25 mm en 24 a 28 semanas dan a luz en menos de la semana 35 de gestación.²⁶

La relación entre el segmento uterino inferior y el eje del canal cervical también cambia y se describe de acuerdo a la forma de las letras T, Y, V y U; 'T' representa la relación normal de la zona donde se encuentra el canal endocervical de la cavidad uterina, mientras que en 'U' representa desaparición casi completa, y

significa mayor riesgo de parto prematuro. La medición de la morfología en embudo no es recomendable.²³

2. Prueba de fibronectina: la fibronectina es de gran peso molecular (450 kD), es una glicoproteína que se encuentran en el plasma y la matriz extracelular. Un epítipo único generado por la glicosilación diferencial de fibronectina tejido adulto que se ha denominado la fibronectina fetal (fFN). Se ha identificado en el líquido amniótico, extractos de tejido placentario, y líneas de células malignas, y es reconocido por el anticuerpo monoclonal FDC-6. Se piensa que es un "pegamento trofoblasto" que promueve la adhesión celular en las interfaces de la membrana del útero-placentaria y fetal-decidual. Se libera en las secreciones cérvico-vaginales cuando la matriz extracelular de la interfaz de coriónica / decidual se interrumpe, lo que es el fundamento para la medida de fFN como predictor del trabajo de parto pretérmino. Está normalmente presente en la descarga cervicovaginal antes de las 20 a 22 semanas y está siempre presente en el líquido amniótico, las pruebas en la primera mitad del embarazo o después de la rotura de las membranas fetales no es útil para predecir el parto prematuro inminente. Las muestras se recogen a partir de secreciones en el fondo de saco o de orificio cervical externo durante un examen con espéculo con un hisopo de kit del fabricante. La utilidad de la prueba de fFN en mujeres sintomáticas se ilustra en una revisión sistemática de 32 estudios de cohortes que evaluó fFN cervicovaginal para la predicción de parto prematuro dentro de siete días en las mujeres con signos y síntomas de parto prematuro. Las estimaciones agrupadas mostraron que el 76 por ciento de las mujeres sintomáticas que iban a dar a luz en los próximos siete días tuvieron una prueba positiva (95% CI 69-82), y el 82 por ciento de las mujeres sintomáticas que no dieron a luz dentro de siete días con una prueba negativa (IC 95%: 79-84). La razón de verosimilitud de una prueba positiva fue de 4.20 (IC 95% 3,5-5,0), la razón de probabilidad negativa fue de 0,29 (IC 95%: desde 0,22 hasta 0,38). La prueba tendrá valor predictivo positivo más elevado en las poblaciones de alta prevalencia y alto valor predictivo negativo en las poblaciones de baja prevalencia. En un análisis de costos, el uso de fFN redujo los costos de manejo de pacientes con sospecha de parto prematuro en un 50 por ciento.²⁵
3. La longitud cervical en combinación con fFN: en las mujeres con contracciones prematuras, la evaluación de la longitud cervical ecográfica, seguido por fFN si el cuello es corto, mejora la capacidad de distinguir entre las mujeres que darán a luz y no dentro de los siete o 14 días. Para determinar si el uso selectivo de fFN después de la medición la longitud cervical podría reducir el número de pruebas fFN ordenadas, las mujeres con una longitud cervical > 30 mm era poco probable dieran a luz dentro de siete días y la incorporación de las pruebas fFN no mejoró

significativamente el valor predictivo de la medición de la longitud cervical. La longitud cervical ≤ 15 mm o fFN ≥ 50 ng / ml fueron predictivos de trabajo de parto pretérmino y la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos no fueron significativamente diferentes de las de uso fFN solo.²⁵

EFFECTOS DE LA PROGESTERONA

La progesterona es esencial para la iniciación y mantenimiento del embarazo. Tras el descubrimiento del receptor de progesterona (PR) en 1970, se descubrió que un antagonista del receptor de progesterona tendría un gran impacto en la salud reproductiva femenina. En 1981, un nuevo antagonista del receptor de glucocorticoides conocida como RU 38486 fue sintetizado. Pronto se hizo evidente que esta actividad también muestra antiglucocorticoide antiprogestina marcada. RU 38486 fue posteriormente abreviado como RU-486 y ahora se conoce con el nombre genérico de mifepristona. Los estudios originales demostraron que la mifepristona tenía una afinidad de unión relativa de cinco veces mayor que la de la progesterona y tres veces mayor que la de la dexametasona en sus respectivos receptores. En comparación con la testosterona, que tenía una afinidad de unión relativa de 25 por ciento para el receptor de andrógenos (AR), pero no se unen a los receptores de estrógeno o mineralocorticoides. Desde el descubrimiento de la mifepristona, varios cientos de compuestos similares se han sintetizado. Estos compuestos pueden mostrar agonista progesterona, antagonista, o actividad mixta agonista / antagonista. En conjunto, estos compuestos son conocidos como moduladores de receptor de progesterona (PMR). Los agonistas de los receptores de progesterona se conoce como compuestos con actividad agonista y actividad y se conocen como moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRMs). En conjunto, estos compuestos son conocidos como moduladores de receptor de progesterona (PRM).²⁷

Mecanismo de acción: la principal acción de la progesterona es iniciar y mantener el embarazo. Durante el embarazo, la progesterona inhibe la contractilidad del miometrio y mantiene el útero en un estado de reposo. Otras acciones de la progesterona incluyen la facilitación de la hormona luteinizante (LH) y la transformación del endometrio a partir de una proliferativa a un estado secretor. Junto con el estradiol, la progesterona también se mantiene la integridad del endometrio. La disminución de estos esteroides al final de la fase lútea es responsable de la menstruación. Las acciones de la progesterona, así como de SPRMs en los tejidos diana son mediadas por el PR que pertenecen a una familia de receptores nucleares. Esta familia incluye no sólo los receptores para las hormonas esteroides (glucocorticoides, mineralocorticoides andrógenos, estrógenos, y la vitamina D), sino también para las hormonas tiroideas y los retinoides. La respuesta biológica así depende en parte de la expresión relativa de coactivadores y corepresores en un entorno de célula dada.²⁸ A si mismo en un estudio reciente diseñado para evaluar por efectos hormonales en pacientes asmáticas, se evidencia el potencial de la progesterona sobre el

mastocito como desencadenante de proceso inflamatorio seguido de crisis asmática, proceso que puede influir en la respuesta inmune de la mujer embarazada.²⁹

El rol de la progesterona al final del embarazo aun no es claro. Se ha comprobado que mantiene la quiescencia uterina de la segunda mitad del embarazo limitando la producción de prostaglandinas e inhibiendo la expresión de la concentración de proteínas transportadoras en el miometrio incluyendo canales de transporte, receptores de oxitocina, receptores de prostaglandinas y uniones gap.³⁰

Se ha demostrado que la progesterona previene apoptosis en las membranas fetales, lo cual puede tomarse como preventivo para la ruptura prematura de membranas, esta ultima causa común de parto prematuro.³¹

USO DE PROGESTERONA EN PARTO PRETERMINO

La eficacia de los suplementos de progesterona para la prevención del parto prematuro depende principalmente de la selección apropiada de pacientes. Además, existe evidencia de la investigación in vitro y animales que el tipo de progestina, la formulación, la dosis y vía de administración tienen un impacto significativo sobre la eficacia. Estos factores probablemente jugaron un papel en los resultados discordantes informado en los ensayos se analizan a continuación.³²

Varios agentes tocolíticos han sido utilizados para posponer las contracciones uterinas prematuras por lo menos durante 48 horas que permiten el máximo efecto de la administración prenatal de esteroides para ayudar en la maduración pulmonar fetal y el transporte a un centro con unidad neonatal de cuidados intensivos (UCIN). Desde la década de 1960, la progesterona como un agente tocolítico, fue utilizado para la prevención del parto prematuro. La progesterona puede afectar a la contractilidad del trabajo de parto prematuro y los procesos inflamatorios. La vía óptima de administración de progesterona en las mujeres sometidas a trabajo de parto prematuro está aún siendo considerado. En un ensayo clínico aleatorizado sobre el efecto de la progesterona vaginal en nacimientos prematuros espontáneos, se incluyeron mujeres con embarazos entre la semana 24 y 34 de gestación en el hospital afiliado a la Universidad Shahid Beheshti de Ciencias Médicas de Teherán, Irán. El objetivo fue evaluarla eficacia de progesterona vaginal en pacientes con longitud cervical menos de 15 mm por ecografía vaginal y con contractilidad evidenciable por clínica. Todos estos pacientes después de la admisión a la sala de partos recibió inicialmente de sulfato de magnesio por vía intravenosa, una dosis de carga 6 gr seguido por dosis de mantenimiento de 2 g / hora, para detener las contracciones uterinas. Todos los pacientes recibieron betametasona (12 mg) cada 24 horas (2 dosis) y ampicilina intravenosa (2 gramos) cada 6 horas hasta que los resultados de los cultivos vaginales para estreptococos del grupo B fueron recibidos. Los pacientes

fueron destetados del sulfato de magnesio y les fueron asignados progesterona vaginal de 400 mg todas las noches hasta el trabajo o 37 semanas de gestación. Aunque se observo ventajas significativas de la progesterona vaginal durante el resto del embarazo en gestación no reproducible en pacientes con otros factores de riesgo, sin embargo, el mecanismo exacto no es claro.³²

Un meta-análisis de cinco ensayos de tratamiento con progesterona vaginal e intramuscular, de mujeres con acortamiento asintomático del cuello uterino, con enfoque para el diagnóstico y tratamiento de la longitud cervical y disminuir el riesgo de parto prematuro, demostró sólo alrededor del 30 por ciento de las mujeres de bajo riesgo (embarazos con feto único, sin el parto prematuro antes) con cuello uterino corto a las 24 semanas de gestación culminaban con parto antes de las 35 semanas de gestación. Aunque la mayoría de estas mujeres dan a luz en o cerca del término, la evidencia de los ensayos aleatorios muestra que la realización de una medición de la longitud del cuello uterino de 18 a 24 semanas y el tratamiento de mujeres con un cuello uterino corto (≤ 20 mm) con la suplementación con progesterona vaginal reduce significativamente el parto prematuro, la morbilidad neonatal compuesta y la mortalidad. El tratamiento con progesterona vaginal en esta población si mostro reducción de la tasa de partos prematuros con menos de 35 semanas en más del 40 por ciento. (Grado 1B).²³

La más reciente meta-análisis mostró los siguientes beneficios de la suplementación de la progesterona en comparación con el placebo: el nacimiento menos de 37 semanas (RR 0,77, IC 95% 0.67 a 0.87), desde el nacimiento <35 semanas (RR 0,77, IC 95% 0.63 a 0.96), desde el nacimiento menos de 32 semanas (RR 0,61, IC 95% 0.45-0.82), perinatal / muerte neonatal (RR 0,54, IC 95% 0.31-0.93), dificultad respiratoria (RR 0,75, IC 95%: 0,57 a 97), enterocolitis necrotizante (RR 0,30; IC 95% 0,10-0,93), la reducción de la hemorragia intraventricular no fue estadísticamente significativa.³³

Los siguientes dos ensayos fueron las pruebas seminales que muestran el beneficio de la suplementación con progesterona para la prevención del parto prematuro recurrente:

- Unidades de Medicina Fetal Maternal - Meis y co-investigadores asignaron al azar a 459 mujeres con una historia documentada de parto pretérmino espontáneo menor de 37 semanas. Se administraron inyecciones intramusculares semanales de 17 alfa caproato de hidroxiprogesterona (17P) (250 mg) o placebo inicio de 16 a 20 semanas de gestación y continuando hasta las 36 semanas. La profilaxis activa redujo significativamente el riesgo de parto a todas las edades gestacionales estudiados:
 - Menos de 37 semanas (36 versus 55 por ciento en el grupo placebo [RR 0,66, IC 95%, 0.54-0.81])
 - Menos de 35 semanas (21 frente al 31 por ciento [RR 0,67, IC 95%, 0.48-0.93])

- Menos de 32 semanas (11 contra 20 por ciento [RR 0,58, IC 95%, 0.37-0.91])
 - Los niños expuestos a progesterona tuvieron menor morbilidad perinatal, con tarifas significativamente menores de enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, y la necesidad de oxígeno suplementario. No hubo evidencia de virilización en descendencia femenina, que es una preocupación teórica de esta terapia. El análisis secundario de estos datos reveló que las mujeres con antecedentes de un parto prematuro espontáneo antes de <34 semanas completas tenían más probabilidades de beneficiarse.³⁴
- Ensayo de Brasil de Fonseca y co-investigadores asignaron aleatoriamente a 142 mujeres en alto riesgo de parto prematuro (sobre la base de al menos un nacimiento prematuro espontáneo anterior, profiláctico malformación cerclaje cervical o uterino) a la suplementación diaria con supositorios vaginales de progesterona (100 mg) o placebo entre 24 y 34 semanas de gestación. La profilaxis activa redujo significativamente el riesgo de parto a todas las edades gestacionales estudiados:
- Menos de 37 semanas (14 frente a 29 por ciento en el grupo placebo)
 - Menores de 34 semanas (3 frente a 19 por ciento en el grupo placebo).³⁵
- El tratamiento con progesterona vaginal se asoció con reducciones significativas en: El parto prematuro <28, <33 y <35 semanas (RR 0,50, 0,58 y 0,69, respectivamente)
- Síndrome de dificultad respiratoria (RR 0,48, IC 95% 0.30-0.76)
- En combinación la morbilidad y mortalidad neonatal (RR 0,57, IC 95% 0.40 a 0.81)
- De cuidados intensivos neonatales (RR 0,75, IC 95% 0,59-0,94)
- Necesidad de ventilación mecánica (RR 0,66, IC 95% 0.44-0.98)³⁶
- EFECTOS ADVERSOS - El único efecto adverso reportado un aumento de tres veces en el riesgo de desarrollar diabetes gestacional en algunos estudios, pero este hallazgo no fue confirmado en el análisis de los datos de otro estudio a gran escala.³⁷
- Preparaciones de progesterona,
- 17-alfa-hidroxiprogesterona (17P) es un metabolito natural de la progesterona hecha por el cuerpo lúteo y la placenta con mínima o ninguna actividad androgénica. Lo general se administra por vía intramuscular. Las

dosis van desde 25 mg cada mg de cinco días a la semana de 1000, comenzando a las 16 semanas de gestación. Utilizamos una dosis de 250 mg. Contraindicaciones estándar para la administración de progesterona son sensible a las hormonas el cáncer, enfermedades del hígado, o hipertensión no controlada. En febrero de 2011, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de suplementos de progesterona (en concreto, hidroxiprogesterona caproato de inyecciones [Makena™, KV Pharmaceutical Co, St Louis, MO]) para reducir el riesgo de parto prematuro recurrente en las mujeres con un embarazo de feto único que tienen un historial previo de un parto pretérmino espontáneo.³⁸

- Progesterona vaginal y oral-progesterona natural es normalmente administrado por vía vaginal. La ventaja de la progesterona vaginal es su biodisponibilidad uterina alta ya que la exposición uterina se produce antes de la primera pasada a través del hígado. También tiene pocos efectos secundarios sistémicos, pero la irritación vaginal pueden ser molestos y el fármaco debe ser administrado diariamente. Las dosis de 90 a 400 mg han sido eficaces, comenzando tan pronto como 18 semanas de gestación. Perla de micronizado progesterona 100 mg vaginal o un gel de 8 por ciento vaginal que contiene 90 mg de progesterona micronizada por dosis. Ambas preparaciones se encuentran disponibles comercialmente en los Estados Unidos, pero no aprobado para la prevención del parto prematuro en el acortamiento del cuello uterino.³⁹

Existe en la bibliografía una revisión sobre la administración prenatal de progesterona para la prevención del parto prematuro en mujeres con riesgo de parto prematuro En la cual el objetivo fue evaluar los beneficios y los perjuicios de la administración de progesterona para la prevención del parto prematuro en mujeres consideradas en mayor riesgo de parto prematuro. Se realizaron búsquedas en el Registro de Estudios Clínicos del Grupo Cochrane de Embarazo y Parto (Cochrane Pregnancy and Childbirth Group) (diciembre de 2008) y en el Registro Central Cochrane de Estudios Clínicos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (La Biblioteca Cochrane 2008, Número 1). Dos autores evaluaron de manera independiente la calidad metodológica de los estudios clínicos y extrajeron los datos. Los resultados principales incluyeron 11 estudios controlados aleatorizados (2714 mujeres y 3452 neonatos). Progesterona versus placebo para mujeres con antecedentes de parto prematuro espontáneo: La progesterona se asoció con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación (un estudio, 142 mujeres, riesgo relativo [RR]: 0,15; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,04 a 0,64), parto prematuro antes de las 37 semanas de gestación (cuatro estudios, 1255 mujeres, RR: 0,80; IC 95%: 0,70 a 0,92), peso al nacer

del neonato menor a 2500 gramos (dos estudios, 501 neonatos, RR: 0,64; IC 95%: 0,49 a 0,83). Progesterona versus placebo para mujeres con cuello uterino corto detectado por ecografía: La progesterona se asoció con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de parto prematuro antes de las 34 semanas (un estudio, 250 mujeres, RR: 0,58; IC 95%: 0,38 a 0,87) y septicemia neonatal (un estudio, 274 neonatos, RR: 0,28; IC 95%: 0,08 a 0,97). Progesterona versus placebo para mujeres con embarazo múltiple: La progesterona se asoció con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de tocólisis prenatal (un estudio, 654 mujeres, RR: 0,75; IC 95%: 0,57 a 0,97). Progesterona versus placebo para mujeres con amenaza de parto prematuro: La progesterona se asoció con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de parto prematuro antes de las 37 semanas (un estudio, 60 mujeres, RR: 0,29; IC 95%: 0,12 a 0,69), peso al nacer del neonato menor a 2500 gramos (un estudio, 70 neonatos, RR: 0,52; IC 95%: 0,28 a 0,98) y síndrome de dificultad respiratoria (un estudio, 70 neonatos, RR: 0,30; IC 95%: 0,11 a 0,83). Progesterona versus placebo para mujeres con «otros» factores de riesgo de parto prematuro: La progesterona no se asoció con ninguna diferencia estadísticamente significativa para los resultados informados.⁴⁰

PROGESTERONA MICRONIZADA

La progesterona micronizada mejora la absorción y el área de contacto con la superficie, en comparación a la progesterona no micronizada. Los alimentos aumentan significativamente la absorción como lo demuestra el aumento de concentración-tiempo y del pico de concentración, sin embargo el tiempo en que se alcanza la máxima concentración no es afectado. La progesterona se une a las proteínas en un 90% o más, sufre una biotransformación hepática y tiene una vida media de eliminación varios minutos después de la absorción; alcanza su concentración máxima entre 2 a 4 horas; la máxima concentración sérica es de 24,3 ng/mL. El 50 a 60% se elimina por vía urinaria y el 10% por vía fecal.⁴¹

La absorción de la progesterona por la mucosa vaginal es rápida; la concentración plasmática máxima de progesterona se alcanza entre las 2 a 6 horas después de la aplicación y se mantiene a una concentración promedio a las 24 horas de 9,7 ng/mL después de la administración de 100 mg en la mañana y en la noche. Esta posología promedio preconizada induce concentraciones plasmáticas fisiológicas y estables de progesterona similares a las observadas durante la fase lútea de un ciclo menstrual normo-ovulatorio.⁴¹

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS

Excepto bajo circunstancias especiales, esta medicación no debería ser usada cuando existan los siguientes problemas médicos:

- Tumor maligno de mama, conocido o que se sospecha: Pueden empeorarse estas condiciones en algunos pacientes no sensibles; sin embargo, algunas progestinas son usadas como tratamiento paliativo en pacientes seleccionados.
- Enfermedad cerebrovascular o tromboflebitis o enfermedad tromboembólica activa o con antecedentes: Se han asociado grandes dosis de progestinas, usadas en el cáncer de mamas y de próstata, con un leve riesgo de condiciones trombogénicas; el mecanismo no está esclarecido y puede deberse a esta condición subyacente.
- Enfermedad hepática aguda, incluyendo tumores benignos y malignos del hígado.
- Hipersensibilidad a cualquier progestina o alguno de sus componentes.
- Aborto incompleto, feto muerto o retenido.

La relación riesgo-beneficio debe ser considerada cuando existan los siguientes problemas médicos:

- Asma, insuficiencia cardíaca significativa, epilepsia, hipertensión, migraña, disfunción renal significativa: algunas progestinas pueden causar retención de fluido, especialmente a altas dosis, y puede agravar estas condiciones.
- Diabetes mellitus: Altas dosis de progestinas pueden alterar el metabolismo de carbohidratos por un mecanismo desconocido, produciendo una leve disminución de la tolerancia a la glucosa en algunos pacientes.
- Antecedentes de enfermedad hepática o disfunción: El metabolismo de progestinas, específicamente las androgénicas, puede ser alterado, contribuyendo a esta condición.
- Hiperlipidemia: Algunas progestinas androgénicas, pueden elevar la LDL y disminuir los niveles de HDL agravando los problemas para el control de esta condición.
- Enfermedad metabólica ósea o familiar con antecedentes de osteoporosis o factores de riesgo de una baja densidad mineral ósea: El efecto global sobre la densidad ósea de las progestinas, aún no ha sido establecido y depende del tipo y dosis de progestina, género y edad del paciente.
- Antecedentes de alteraciones tromboembólicas, incluyendo enfermedad cerebrovascular, embolismo pulmonar, trombosis retinal.
- Antecedentes de tromboflebitis: Grandes dosis de progestinas usadas en el tratamiento de cáncer de mama y cáncer de próstata han sido asociados con un riesgo leve de condiciones trombogénicas; el mecanismo no está esclarecido y se puede deber a las condiciones subyacentes.

ADVERTENCIAS:

- Puede causar somnolencia o vértigos fugaces. Se recomienda tomarlo al acostarse o en ayuno. ⁴¹

Justificación

El parto prematuro es uno de los principales problemas obstétricos y neonatales en el mundo. La prevención del parto prematuro es bien reconocida como una estrategia importante para disminuir los costos inmediatos y a largo plazo, durante el mismo la progesterona inhibe la contractilidad del miometrio y mantiene el útero en un estado de quiescencia en la segunda mitad del embarazo, y por su influencia en la respuesta inmune de la mujer embarazada. Por todo lo anterior se hace de vital relevancia comprobar el uso de medicamentos que por si solos o de manera coadyuvante (como la Progesterona Micronizada), ayuden a disminuir la incidencia de nuevo evento de parto pretérmino en nuestra población, ya que los factores de riesgos que se presentan en nuestras usuarias son múltiples.

Objetivos

- Objetivo General: evaluar si el uso de progesterona micronizada vaginal se asocia como un factor protector para disminuir la presentación de parto prematuro en pacientes embarazadas con el antecedente de parto prematuro previo quienes acudieron al Hospital General de México en el periodo comprendido entre septiembre 2013 y junio 2014.
- Objetivos Específicos
 1. Observar el efecto de la progesterona micronizada para profilaxis de parto pretérmino en poblaciones especiales como: Síndrome de Ovarios Poliquísticos, Hipotiroidismo, Hipertiroidismo, Diabetes Gestacional.
 2. Observar el efecto de la progesterona micronizada para profilaxis de parto pretermino en las complicaciones perinatales: eclamsia, preclamsia, síndrome de Help.
 3. Determinar los odds ratios (OR) de las variables en estudio.

Hipótesis

No aplica (es un estudio trasversal)

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Retrospectivo

- Descriptivo: caracterización de pacientes con antecedentes de parto pretermino.
- Observacional: Por control de la asignación de los factores de estudio.
- Transversal: se realizara unas sola medición de los factores de riesgo o prtectores asociados el uso de progesterona micronizada.

Población en estudio

Pacientes que ingresaron en la Unidad de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México en el periodo comprendido entre septiembre 2013 y junio 2014, con diagnóstico de antecedente Parto Prematuro y embarazo entre la semana 28 y 34.6 de gestación

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de antecedente de parto prematuro previo
- Pacientes a quienes se les administró 200mg de progesterona micronizada entre la semana 28 y 34.6 de gestación.

Criterios de Exclusión

- Pacientes que se encuentren fuera de la semana 28 y 34.6 de gestación
- Pacientes con diagnostico de diabetes pregestacional
- Pacientes con tumor maligno de mama, conocido o que se sospecha.
- Enfermedad cerebrovascular o tromboflebitis o enfermedad tromboembólica activa o con antecedentes.
- Enfermedad hepática aguda, incluyendo tumores benignos y malignos del hígado.
- Hipersensibilidad a cualquier progestina o alguno de sus componentes

Criterios de eliminación

- Pacientes que presenten o presentaron intolerancia al medicamento
- Pacientes que presentaron amenaza de parto o parto pretérmino.

Variables y escalas de medición

Se realizo la búsqueda por medio del buscador en internet para definir las siguientes variables:

VARIABLES INDEPENDIENTES				
NOMBRE	CONCEPTUAL	OPERATIVA	TIPO	CATEGORIA
Progesterona micronizada	La hormona sintética esteroide derivada del colesterol llamada progesterona se encuentra involucrada en diferentes aspectos del ciclo menstrual femenino, embarazo y embriogénesis.	La hormona sintética esteroide derivada del colesterol llamada progesterona se encuentra involucrada en diferentes aspectos del ciclo menstrual femenino, embarazo y embriogénesis. Disuelta en suspensión oleosa para su administración, sin pasar por el metabolismo hepático.	Nominal Dicotómica	Se administro No se administro
Antecedente de parto prematuro previo	Según la OMS, es el parto que ocurre después de la semana 20 y antes de las 37 semanas completas, sucedido en un embarazo previo.	Según la OMS, es el parto que ocurre después de la semana 20 y antes de las 37 semanas completas, sucedido en un embarazo previo.	Nominal dicotómica	Presente Ausente
VARIABLES DEPENDIENTES				
Parto prematuro	Expulsión del producto del organismo materno de 28 semanas a menos de 37 semanas de gestación. ⁴²	Expulsión del producto del organismo materno de 28 semanas a menos de 37 semanas de gestación. ⁴²	Nominal Dicotómica	Presente Ausente
Amenaza de parto prematuro	Presencia de contracciones uterinas después de la semana 20 y antes de la 37 semanas de gestación cumplidas, con membranas intactas, más una actividad uterina documentada consistente en contracciones uterinas con una frecuencia de 4 en 20 minutos u 8 en 60 minutos, de 30 segundos	Presencia de contracciones uterinas después de la semana 20 y antes de la 37 semanas de gestación cumplidas, con membranas intactas, más una actividad uterina documentada consistente en	Nominal dicotómica	Presente Ausente

	de duración, con borramiento del cervix de 50% o menos y una dilatación igual o menor a 2 cm. Prueba de fibronectina positiva, longitud cervical acortada para la edad gestacional.	contracciones uterinas con una frecuencia de 4 en 20 minutos u 8 en 60 minutos, de 30 segundos de duración, con borramiento del cervix de 50% o menos y una dilatación igual o menor a 2 cm. Prueba de fibronectina positiva, longitud cervical acortada para la edad gestacional.		
Morbimortalidad perinatal	Mortalidad: Es la proporción de defunciones perinatales en el total de nacimientos. Morbilidad: Son las complicaciones que amenazan la vida del recién nacido.		Nominal Ordinal	Presente o Ausente. Bajo peso, hipoxia, SDR, sepsis, hemorragia cerebral, etc....
Recién nacido prematuro	Producto de la concepción de 28 semanas a 37 semanas de gestación, que equivale a un producto de 1,000 gramos a menos de 2,500 gramos. ⁴²	Producto de la concepción de 28 semanas a 37 semanas de gestación, que equivale a un producto de 1,000 gramos a menos de 2,500 gramos. ⁴²	Ordinal Continua	Prematuro: - Extremo - Muy prematuro - Tardío
Edad gestacional	Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en estudio. La edad gestacional se expresa en semanas y días completos. ⁴²	Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en estudio. La edad gestacional se expresa en semanas y días completos. ⁴²	Continua	Semanas de Gestación

Recolección de datos y análisis de los resultados

Procedimiento

Se revisaron los expedientes de todos los casos detectados en el periodo de septiembre del 2013 a junio del 2014 al servicio de Ginecología Obstetricia del Hospital General de México

Se recabaran datos de expedientes de pacientes a quienes se les haya iniciado tratamiento farmacológico, a base de progesterona micronizada vía vaginal las cuales cuenten con antecedente de parto pretermino en embarazo anterior.

Finalmente el análisis de los resultados se realizará mediante estadística descriptiva para expresión de nuestros resultados con medidas de tendencia central y medidas de dispersión que se expresan como (media, y desviación estándar). Se realizara odds ratio para cada una de las variables.

Obtenido los resultados unas vez analizadas y discutidos se publicaran en alguna revista nacional para su difusión.

Cronograma de actividades

ACTIVIDADES	MESES 2013				MESES 2014				
	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAY	JUN	JUL
Arqueo bibliográfico	XXX	XXX							
Elaboración del Marco Teórico		XX	XXX						
Elaboración de los Instrumentos				XXX					
Prueba de los Instrumentos				XXX					
Recolección de Datos					XXX	XXX	XXX		
Procesamiento de Datos								XXX	
Análisis de los Datos								XXX	
Redacción del borrador del								XXX	

Revisión y corrección del borrador								XXX	
Presentación del informe									XXX

Análisis estadístico

Finalmente el análisis de los resultados se realizará mediante estadística descriptiva para expresión de nuestros resultados con medidas de tendencia central y medidas de dispersión que se expresan como (media, y desviación estándar). Se realizara odds ratio para cada una de las variables.

Implicaciones Éticas del Estudio

La progesterona micronizada se ha comprobado su eficacia en pacientes embarazadas como coadyuvante al manejo de amenaza de aborto. Su utilidad durante el embarazo por fase lutea deficiente también ha demostrado efectividad, sin demostrar riesgos durante el mismo embarazo. Sin embargo no se ha demostrado su utilidad como preventivo al parto pretérmino. Realizando firma de aceptación de las pacientes en consentimiento informado para su uso. Se someterá a juicio de nuestro comité de ética en el Hospital General de México para su utilización en el proyecto descrito.

* Implicaciones Éticas del Estudio: Riesgo para el sujeto de estudio de acuerdo al Art 17 de La Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, el siguiente protocolo se cataloga como con riesgo mayor al mínimo. Requerimos autorización por parte del comité de ética de nuestro hospital.

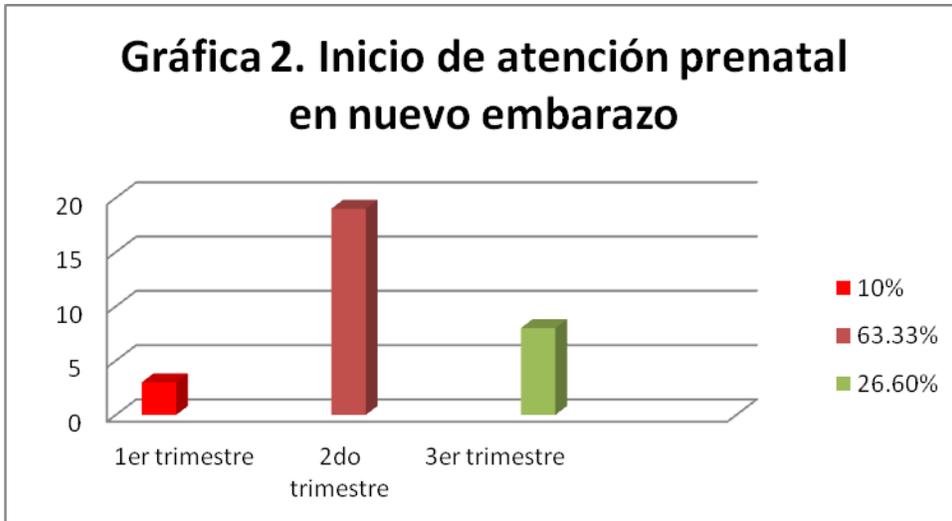
RESULTADOS

Se incluyeron cincuenta expedientes de pacientes las cuales presentaban antecedente de parto pretérmino; se descartaron aquellas con patologías concomitantes del tipo diabetes pregestacional, oncológicas, etc. De éstas, cincuenta (100%) se verificó que se les recetara progesterona micronizada de aplicación vaginal desde la semana 28 hasta la semana 34.6. Las edades de las pacientes iban desde los 16 a los 34 años. El 100% de las pacientes presentaba antecedente de producto pretermino en su embarazo previo, 15

pacientes presentaron productos moderadamente prematuros (30%), 20 pacientes prematuros tardíos (40%), 10 pacientes productos muy prematuros (20%) y 5 pacientes presentaron productos prematuros extremos (10%). Grafica 1



En cuanto a las semanas de inicio de control prenatal la mayoría de las pacientes 63.33% inicio su seguimiento a partir del 2do trimestre, un 26.6% al 3er trimestre y solo un 10% lo inicio durante el 1er trimestre y esto nos habla de la población estudiada que en su mayoría se trata de escasos recursos con nivel escolar bajo lo cual limita el acceso a atención médica temprana. Grafica 2



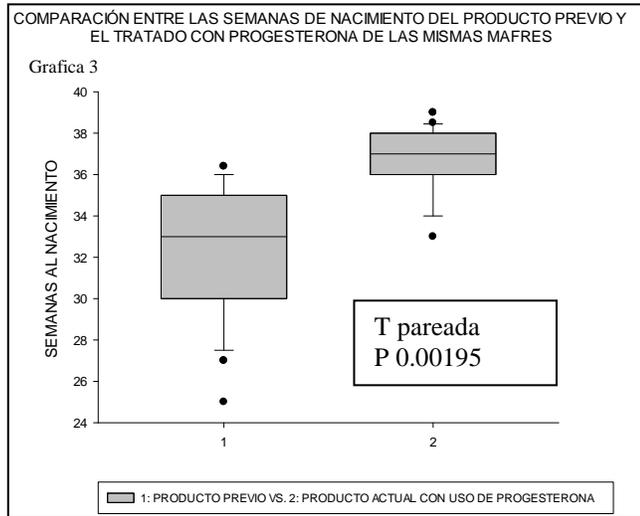
Para el análisis de resultados se utilizó como medio de estudio estadístico el programa SPSS en donde se muestreo a las pacientes incluidas en el estudio del periodo comprendido de septiembre del 2013 a junio del 2014 tomando en cuenta criterios de inclusión y exclusión se tuvo en total una muestra de 50 pacientes que habían presentado una amenaza de parto pretérmino en un embarazo previo y que en un nuevo embarazo se inicio progesterona vaginal dentro de las semanas 28-34.6 de gestación, se encontraron las siguientes medidas de tendencia central y dispersión:

En cuanto a las semanas de nacimiento de productos pretérmino previos se encontró como promedio de las pacientes en general 32.36 semanas de gestación con una desviación estándar de 3.35semanas, lo que significa que la mayor parte de las pacientes presentaron nacimiento que por edad gestacional se consideraron muy prematuros, teniendo como causa principal de amenaza de parto pretérmino la presencia de infecciones a nivel vaginal o urinaria.

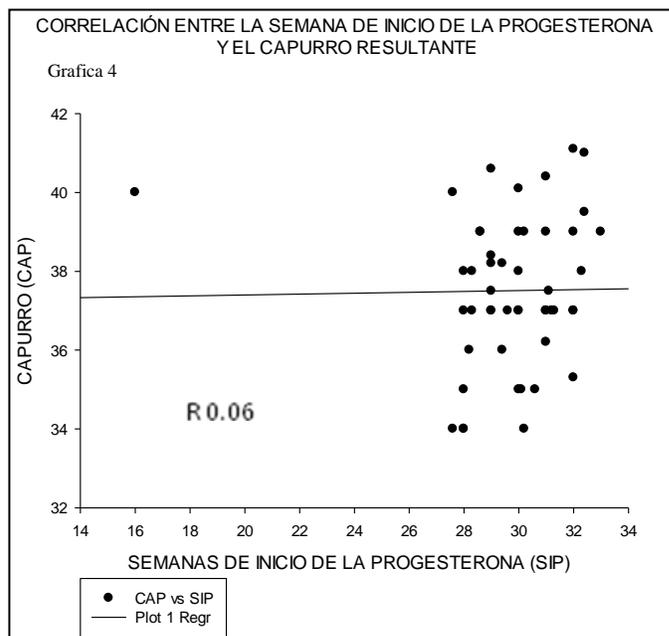
Sobre estas mismas pacientes que tuvieron un evento de parto prematuro previo, se administro progesterona micronizada vía vaginal entre las semanas 28- 34.6 en el embarazo actual o en el último embarazo, encontrando que posterior a la aplicación del medicamento el promedio de semanas de nacimiento fue de 36.70 con una desviación estándar de 1.50, lo cual a comparación de las semanas de nacimiento en productos a los que no se había administrado el medicamento se observo un incremento en las semanas de gestación, que nos podría hablar de que el medicamento si logró mantener la quiescencia uterina logrando alargar el tiempo de gestación hasta por 4 semanas más.

Se realizó la prueba T de student pareada, para corroborar si existe significancia estadística en las semanas de gestación en un evento previo de amenaza de parto pretérmino y el uso de progesterona en un nuevo embarazo con el fin de evitar un nuevo nacimiento pretérmino cuyo resultado final denotó P 0.00195, lo cual nos permite concluir que sí se encuentra significancia estadística relevante, por lo que el uso de progesterona parece tener un efecto benéfico en el tratamiento de pacientes con

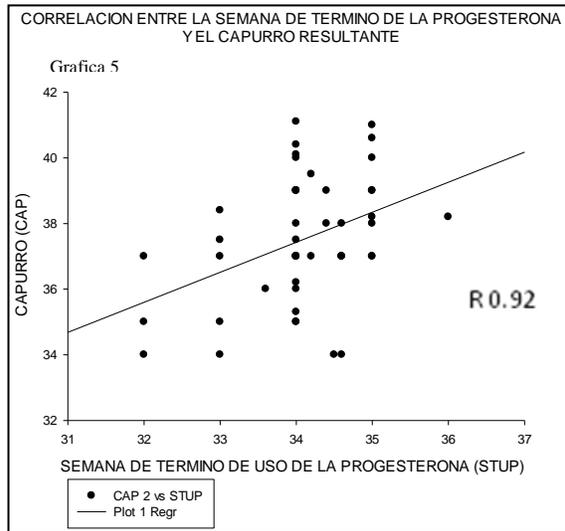
antecedente de amenaza de parto pretérmino previa alargando las semanas de gestación en el embarazo actual produciendo un embarazo a término con progesterona. Grafica 3



Por otra parte se verificó y se correlacionó las semanas de gestación de nacimiento con las semanas estimadas por el servicio de pediatría por medio de el test de capurro de madres tratadas con progesterona, encontrando que el promedio de capurro en los productos de madres con progesterona fue de 37.8, con una desviación estándar de 1.877 lo cual significa que si existe una relación importante entre las semanas de nacimiento y la estimación de las mismas con el Test de capurro. Grafica 4

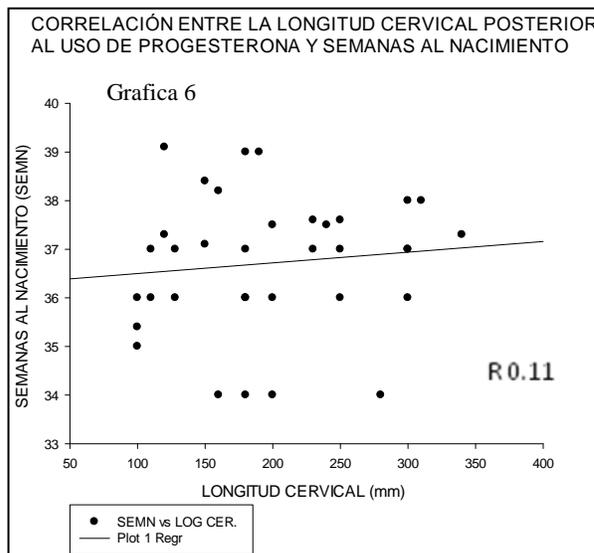


Esta misma correlación se corroboró por medio de la prueba de pearson cuyo resultado fue 0.9294 lo cual se interpreta como que si hubo una fuerte correlación entre el capurro y las semanas de nacimiento de los productos de las madres tratadas con progesterona. Valor importante que sigue que a pesar que no hubo una significancia estadística en el uso de la progesterona, las semanas de gestación si se modificaron con el uso de progesterona micronizada en pacientes con antecedente de parto pretérmino, alargando la gestación hasta por 4 semanas. Grafica 5



Es importante destacar que durante el tiempo de administración de progesterona se valoró la longitud cervical al inicio de la administración y al final de la misma para corroborar si la administración de progesterona había tenido consecuencias en la longitud cervical cuestión importante ya que se ha corroborado que hay una relación inversa entre la longitud cervical por ecografía y la edad gestacional al momento del parto.

En cuanto a nuestras pacientes un 70% de ellas (35 pacientes) se encontraba en un percentilar de <10 de la longitud cervical es decir que estas pacientes contaban con una longitud cervical de 250mm o menos al inicio de la aplicación; lo cual significa que presentaban un riesgo alto para presentar un nuevo evento de parto pretérmino. Grafica 6



Como promedio inicial de la longitud cervical de nuestras pacientes se obtuvo 213.34 con una desviación estándar de 64.54, y el promedio de la longitud cervical posterior al uso de la progesterona fue de 200.58 con una desviación estándar de 69.83, concluyendo que a pesar de que el tratamiento alargó las semanas de gestación a nivel cervical se observó una disminución en la longitud del mismo.

Se aplicó el estudio de T pareada para ver el grado de diferencia en la longitud cervical previo al uso de la progesterona vs término de la progesterona obteniendo como resultado una p de 0.01 lo cual significa que sí existió diferencia estadísticamente significativa siendo menor la longitud cervical con el uso de la progesterona

Se utilizó Odds ratio para valorar el uso de la progesterona hasta antes de la semana 34 y su asociación con desencadenar en cesárea, encontrando un valor de 1.63 con intervalo de confianza de 0.33-8.01 con una p 0.54, encontrando que esta asociación no es significativa es decir que el usar progesterona en esas semanas de gestación no se relaciona en el desarrollo de cesárea. Así también se obtuvo el Odds ratio para valorar el uso de progesterona y su asociación con concluir embarazo en parto teniendo como resultado OR de 1.5 con intervalo de confianza al 95% 0.23 a 4.77 con un p 0.94 concluyendo que no se encuentra relación significativa y por lo tanto el uso de progesterona tampoco se relaciona con que el producto nazca por parto

Ahora es importante destacar que la progesterona promueve la quiescencia uterina es por esto que se administra al inicio del embarazo, durante nuestro estudio se observó a quienes se les administró el medicamento entre las semanas 28 a 34.6, se obtuvo el Odds ratio para valorar la asociación del uso de la progesterona solo hasta la semana 34 con presentar un capurro menor a 37 semanas. Encontrando un resultado de 15.41, con intervalo de confianza 2.64 a 90 con P 0.002. Lo cual significa que la asociación es significativa y se considera como factor de riesgo el no administrar progesterona más allá de las 34 semanas

El rol de la progesterona como factor protector para parto pretérmino en población mexicana aún no se ha determinado, así como su efecto en ciertos grupos de pacientes como con Síndrome de Ovarios Poliquísticos, Diabetes gestacional, hipotiroidismo, hipertiroidismo. Durante la recolección de datos se tomaron en cuenta pacientes con estas patologías, las cuales también presentaron un parto pretérmino, en un nuevo embarazo se les fue administrado progesterona y se obtuvieron los siguientes resultados:

En pacientes con antecedente de parto pretérmino y que además como antecedente contaban con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico se administró progesterona bajo el mismo criterio desde la semana 28 hasta la 34 se valoró la asociación entre dicha administración y presentar un producto con capurro menor a 37 semanas, obteniendo un odds ratio de 0.11 con un intervalo de confianza 0.004 a 2.72 p 0.17 con una asociación significativa. Lo que significa que se considera como factor protector el administrar progesterona micronizada en este tipo de pacientes protegiéndolas contra un nuevo evento de parto pretérmino

Por otro lado pacientes con antecedente de parto pretérmino y con diagnóstico de Diabetes gestacional se administro progesterona entre las semanas 28 hasta la 34 se valoró la asociación entre dicha administración y presentar un producto con capurro menor a 37 semanas, obteniendo un odds ratio de 5 intervalo de confianza 0.06 a 366 p 0.46. Observando que esta asociación no es significativa, es decir que no se relaciona la aplicación de progesterona con que la madre con diabetes gestacional tenga un producto con un capurro menor a 37 semanas

Dentro de las complicaciones perinatales en parto pretérmino las más importantes son síndrome de membrana hialina, disestrés respiratorio, taquipnea transitoria del recién nacido, se obtuvo el odds ratio de pacientes que usaron progesterona solo hasta la semana 34 y tuvieron complicaciones perinatales obteniendo como resultado 38.73 con intervalo de confianza al 95% 1.80 a 829.05 p 0.01. Esto implica que el uso de progesterona solo hasta la semana 34 se asocia con ser un factor protector para el desarrollo de complicaciones perinatales

Finalmente dentro de los resultados observados de manera importante fue pacientes multigestas a quien se brindo tratamiento con progesterona micronizada presentaron un riesgo incrementado de 495 veces de tener un producto con capurro menor a 37 semanas.

Las pacientes que usaron progesterona micronizada solo hasta la semana 34 tuvieron un riesgo de presentar complicaciones perinatales obteniendo un Odds ratio de 38.73, esto quiere decir que existió un mayor riesgo presentar parto pretérmino no continuando la progesterona después de la semana 34. Por tanto parecería concluirse por estos resultados que el uso de progesterona debería seguirse después de la semana 34 para disminuir el riesgo de presentar un nuevo evento de parto pretérmino.

DISCUSIÓN

En mujeres con embarazos de feto único y antecedentes de parto prematuro, la administración prenatal de progesterona reduce el riesgo de trabajo de parto prematuro antes de las 34 semanas. Incrementando hasta 4 semanas con su administración. No se vio que su administración actuara directamente sobre el cuello uterino es más estadísticamente se corrobora que se redujo su longitud con su administración, evento del cual no se tiene información en la literatura y bien se podría derivar una línea de investigación.

Los datos actuales no respaldan el uso de progesterona en mujeres con embarazos múltiples. En la actualidad, se desconoce si la prolongación de la gestación también deriva en mejores resultados para las madres y los neonatos.

La mayoría de los estudios incluidos en la revisión fueron realizados en países desarrollados. Sin embargo, no hay ninguna razón biológica para que los resultados de estudios similares sean diferentes en los países en vías de desarrollo.

CONCLUSIONES

La principal acción de la progesterona es iniciar y mantener el embarazo. Durante el embarazo, la progesterona inhibe la contractilidad del miometrio y mantiene el útero en un estado de reposo. Otras acciones de la progesterona incluyen la facilitación de la hormona luteinizante (LH) y la transformación del endometrio a partir de una proliferativa a un estado secretor, la progesterona inhibe la contractilidad del miometrio y mantiene el útero en un estado de quiescencia.

EL rol de la progesterona al final del embarazo aun no es claro. Se ha comprobado que mantiene la quiescencia uterina de la segunda mitad del embarazo limitando la producción de prostaglandinas e inhibiendo la expresión de la concentración de proteínas transportadoras en el miometrio incluyendo canales de transporte, receptores de oxitocina, receptores de prostaglandinas y uniones gap.

El principal objetivo de este trabajo consistió en demostrar si la progesterona micronizada tenía utilidad en el uso de pacientes con antecedente de embarazo pretérmino concluyendo que: Su uso es efectivo, prolongando las semanas de gestación hasta por 4 semanas. Se demostró que su uso fue estadísticamente significativo, asociándose a un desenlace de parto a término con progesterona.

Así también existe una fuerte correlación positiva entre la semana de inicio de la progesterona y el capurro alcanzado, es decir, entre más temprano se use progesterona más asociación a parto a término corroborado por capurro.

Por otra parte existió una correlación débilmente positiva entre el inicio temprano de la progesterona y el capurro a término, es decir, el efecto de la progesterona es independiente del tiempo de inicio de la misma

Hay evidencia q en ausencia de contracciones uterinas, la medición ecográfica es un método eficaz para detectar población en riesgo de parto pretérmino, por este motivo se observo la asociación de uso de progesterona con lo longitud cervical antes de la aplicación de progesterona y posterior a la aplicación del mismo concluyendo que hay diferencia estadística entre el uso de progesterona micronizada y disminución en el cuello uterino, lo que significa que a pesar de que la progesterona impacta en la longitud del cuello acortándolo al final no se correlaciona con las semanas a término del embarazo. Es importante destacar que el uso de progesterona solo hasta la semana 34 se asocia con un riesgo de presentar un capúrro menor a 37

Por medio de este trabajo se intento dar un seguimiento u orientación hacia otro tipo de patologías y su relación con el uso de progesterona como son diabetes gestacional, síndrome de ovario poliquístico e hipotiroidismo, concluyendo que su uso si puede mantener y alargar la gestación en pacientes con presencia de síndrome de ovario poliquístico corroborando que la progesterona actúa como un factor protector hasta la semana 34 para desarrollar un nuevo evento de amenaza de parto pretérmino asociándose

como factor protector de no presentar capurro menor a 37, con un odds ratio de 0.11. En cambio el uso de progesterona después de la semana 34 en la población, se asocia como factor de riesgo para tener capurros menores a 37. Por lo que se concluye que en la población con síndrome de ovario poliquístico pareciera adecuado dar progesterona solo hasta la semana 34.

En cambio en la población que curso con diabetes gestacional el uso de progesterona solo hasta la semana 34 se asocio con un mayor riesgo de presentar productos con capúrro menor a 37 con un Odds ratio de 5. Por tanto considero que sería importante seguir una nueva línea de investigación con enfoque hacia estas patologías y corroborar la asociación de protección de progesterona.

En la población que uso progesterona y fue multigesta tuvo un riesgo incrementado de tener un producto con capurro menor a 37 semanas. Las pacientes que usaron progesterona solo hasta la semana 34 tuvieron un riesgo de presentar complicaciones perinatales de hasta 38.73 veces, por tanto parecería ideal continuar con progesterona hasta después de la semana 34.

Aunque existe información de que la progesterona es efectiva para reducir el riesgo de parto prematuro en pacientes con cuello uterino corto, el control a nivel de población de embarazadas para identificar y tratar a las mujeres asintomáticas en posible riesgo no puede recomendarse hasta que estos hallazgos puedan confirmarse es estudios clínicos futuros y se conozca el impacto a un plazo más prolongado de progesterona exógena sobre las madres y sus hijos. Has entonces la progesterona debe utilizarse con precaución en forma individual.

Por último, se requieren estudios clínicos controlados aleatorizados más amplios para determinar si la administración prenatal de progesterona reduce la mortalidad perinatal y la morbilidad grave neonatal e infantil a largo plazo

Referencias

1. Villar J, Papageorghiou AT, Knight HE, et al. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:119.
2. Charles J Lockwood, MD. Overview of preterm labor and birth. UpToDate; jun 2012. Topic 6798 Version 19.0
3. WHO, March of Dimes, Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, Save the Children. Born too soon: the global action report on preterm birth www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/en/ (Accessed on May 04, 2012).
4. Villanueva Et, al. Perfil epidemiológico del parto prematuro. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76(9):542-8
5. Miranda-Del Olmo H, Cardiel-Marmolejo LE, Reynoso E, Paulino OL, Acosta-Gómez Y. Morbilidad y mortalidad en el recién nacido prematuro del Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2003; 66:22-28.
6. Li D, Liu L, Odouli R. Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2009; 24:146.
7. Charles J Lockwood, MD. Pathogenesis of spontaneous preterm birth. UpToDate; nov 2011. Topic 6785 Version 6.0.
8. Nemeth E, Tashima LS, Yu Z, Bryant-Greenwood GD. Fetal membrane distention: I. Differentially expressed genes regulated by acute distention in amniotic epithelial (WISH) cells. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:50.
9. Julian N Robinson, MD, Errol R Norwitz, MD, PhD. Risk factors for preterm labor and delivery. UpToDate. Jun 7, 2012; Topic 6761 Version 20.0
10. Shah PS, Zao J, Knowledge Synthesis Group of Determinants of preterm/LBW births. Induced termination of pregnancy and low birthweight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *BJOG* 2009; 116:1425.
11. Phillip G Stubblefield, MD. Interpregnancy interval and pregnancy outcome. UpToDate. Oct 28 3011. Topic 6767 Version 4.0
12. Richard Paulson, MD. Pregnancy outcome after assisted reproductive technology. UpToDate. Jun 29 2012. Topic 6788 Version 25.0
13. Thomas M Hooton, MD. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. UpToDate. May 21 2012. Topic 8065 Version 17.0
14. Peter A Chedraui, MD, MSc, Johanna Daily, MD, MSc, Blair J Wylie, MD, MPH. Overview of malaria in pregnancy. UpToDate. Mar1 2012. Topic 4795 Version 5.0
15. Jack D Sobel, MD. Bacterial vaginosis. UpToDate. Jun 29 2012. Topic 5451 Version 23.0
16. Stephen G Baum, MD. *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, and *Ureaplasma urealyticum* infections. UpToDate. Abr 4 2012. Topic 5508 Version 8.0
17. Errol R Norwitz, MD, PhD. Prevention of spontaneous preterm birth. UpToDate. Jun 15 2012. Topic 6780 Version 21.0
18. Yost NP, Owen J, Berghella V, et al. Effect of coitus on recurrent preterm birth. *Obstet Gynecol* 2006; 107:793.

19. Kramer MS, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD000032.
20. Francis S Nuthalapaty, MD. The impact of obesity on fertility and pregnancy. *UpToDate*. Jun 28 2012. Topic 433 Version 25.0
21. Grace Chang, MD, MPH. Alcohol intake and pregnancy. *UpToDate*. Mar 28 2012. Topic 4798 Version 9.0
22. Grace Chang, MD, MPH. Substance use in pregnancy. *UpToDate*. Mar 29 2012. Topic 4799 Version 14.0
23. Vincenzo Berghella, MD. Transvaginal ultrasound assessment of the cervix and prediction of spontaneous preterm birth. *UpToDate*. May 18, 2012. Topic 450 Version 13.0.
24. Maija Jakobsson, MD, PhD, et.al. Cervical intraepithelial neoplasia: Reproductive effects of treatment. *UpToDate*. Apr 30 2012. Topic 3210 Version 6.0
25. Charles J Lockwood, MD. Fetal fibronectin for prediction of preterm labor and delivery. *UpToDate*. Jun 2012; Topic 6823 Version 4.0.
26. Owen J, Yost N, Berghella V, et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001; 286:1340.
27. Irving M Spitz, MD, DSc, FRCP. Pharmacology and mechanism of action of progesterone receptor modulators (PRMs) *UpToDate*. Jun 16 2011. Topic 7420 Version 3.0
28. Leonhardt SA, Edwards DP. Mechanism of action of progesterone antagonists. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002; 227:969.
29. Zierau, et.al. Role of female sex hormones, estradiol and progesterone, in mast cell behavior. *Endocrine regulation of MC behavior*. June 2012, Volume 3, Article 169.
30. Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev* 2000; 21:514.
31. Luo G, Abrahams VM, Tadesse S, Funai EF, Hodgson EJ, Gao J, Norwitz ER. Progesterone inhibits basal and TNF α -induced apoptosis in fetal membranes: A novel mechanism to explain progesterone-mediated prevention of preterm birth. *Reprod. Sci* 2010; 17:532
32. Gargari, et, al. Outcome of Vaginal Progesterone as a Tocolytic Agent: Randomized Clinical Trial. *International Scholarly Research Network ISRN Obstetrics and Gynecology*; Volume 2012, Article ID 607906, 5 pages. doi:10.5402/2012/607906
33. Rode L, Langhoff-Roos J, Andersson C, et al. Systematic review of progesterone for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88:1180.
34. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003; 348:2379.
35. 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.
36. Meis PJ, Society for Maternal-Fetal Medicine. 17 hydroxyprogesterone for the prevention of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1128.

37. Rebarber A, Istwan NB, Russo-Stieglitz K, et al. Increased incidence of gestational diabetes in women receiving prophylactic 17alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm delivery. *Diabetes Care* 2007; 30:2277.
38. Statement on Makena [press release]. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; March 30, 2011. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm249025.htm> (accessed on May 9, 2011).
39. Errol R Norwitz, MD, PhD. Progesterone supplementation to reduce the risk of spontaneous preterm birth. UpToDate. Jun 19 2012. Topic 16560 Version 18.0
40. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Administración prenatal de progesterona para la prevención del parto prematuro en mujeres con riesgo de parto prematuro. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2006, Número 1. Art. n.º: CD004947. DOI: 10.1002/14651858.CD004947.pub2.
41. PLM 2008. Ficha técnica. Hormoral. ABL farma.
42. Senties E Y. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993, Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio.

Anexos

Anexo I: Hoja de recolección de Datos

Paciente: _____ ECU: _____

Numero de partos prematuros: _____

Del antecedente de parto prematuro, a las cuantas semanas de gestación se resolvió: _____

Total de semanas de uso de progesterona micronizada: _____

Semanas de Gestación al término del embarazo: _____

Culmino en parto o cesárea? _____

¿Fue Prematuro?: SI NO

¿El neonato requirió terapia intermedia? SI NO ¿Cuánto tiempo? _____

¿El neonato requirió UCIN? : SI NO ¿Cuanto tiempo? _____

Complicaciones perinatales (describa cuales) : _____

Complicaciones maternas:

