



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**



**“ADMINISTRACIÓN DE PROGESTERONA VÍA VAGINAL COMO
TERAPIA DE MANTENIMIENTO DESPUÉS DE LA TOCÓLISIS AGUDA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. JOANA VERDÍN VALENCIA

TUTOR:

DRA. BERNARDETT ORIZABA CHAVEZ MA

MÉXICO, D.F AGOSTO DEL 2009



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.

FIRMAS

DR. LUIS DELGADO REYES
Jefe de la División de Enseñanza del
Hospital Juárez de México

DR. JESÚS SANCHEZ CONTRERAS
Jefe de la División de Ginecología y Obstetricia y
Profesor Titular del Curso Universitario del
Hospital Juárez de México
Revisor de Tesis

DRA. BERNARDETT ORIZABA CHAVEZ
Medico Materno Fetal adscrita al
Servicio de Ginecología y Obstetricia
Asesora de Tesis

DEDICATORIA

A mi hija por iluminar mi vida y ser mi motivación constante y a mi esposo mi perfecto compañero y el gran amor de mi vida

Hija espero ser un ejemplo que tú puedas seguir y si no al menos nunca dejes de luchar por tus sueños, esto es una pequeña muestra de que cuando te propones algo aunque difícil lo puedes lograr.

AGRADECIMIENTO

A Dios por todas sus bendiciones y por obsequiarme el don de ser médico.

A la UNAM, porque sin esta gran institución, no hubiese concretado los sueños de ejercer tan noble profesión.

Al Hospital Juárez de México por abrirme las puertas y permitirme ser uno más de sus hijos.

A mi hija por todos los días que añoró mi presencia.

A ti amor, por tu incondicional apoyo, porque sin ti no hubiese concluido esta difícil tarea nunca podré recompensarte el tiempo que te robé ni tampoco voy a terminar de agradecerte tu dedicación hacia mí y con nuestra hija.

A mi mamá por estar conmigo en los momentos más difíciles en este camino hacia mis sueños, porque ahora que soy madre valoró más todos los sacrificios que pasaste por darme una carrera profesional y como madre, como persona y como amiga continuaré siempre queriéndote.

A mis hermanos Nayeli, Dilia y Alejandro por estar siempre conmigo en las buenas y en las malas, por permanecer al pendiente, los quiero mucho.

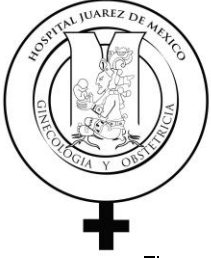
A todos mis compañeros residentes, por compartir conmigo una de las etapas más difíciles pero más gratificantes. Gracias por esos buenos momentos que pasamos.

A todos mis adscritos del Hospital Juárez de México, por haber contribuido, en mayor o menor medida, a mi aprendizaje y ser parte de mi formación profesional, espero no defraudarlos, mil gracias por ser mis maestros.

A mis amigas Fabiola y Dulce porque a pesar de la distancia sé que este logro también es de ustedes.

ÍNDICE

ANTECEDENTES.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	20
OBJETIVOS.....	21
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	22
RESULTADOS.....	25
CONCLUSIÓN.....	30
DISCUSIÓN.....	32
ANEXO 1.....	33
ANEXO 2.....	34
BIBLIOGRAFÍA.....	36



ADMINISTRACIÓN DE PROGESTERONA VÍA VAGINAL COMO TERAPIA DE MANTENIMIENTO DESPUÉS DE LA TOCÓLISIS AGUDA

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA POR:

DRA. JOANA VERDÍN VALENCIA

ASESOR: DRA. BERNARDETT ORIZABA CHAVEZ MA

ANTECEDENTES

El parto pretérmino se define como la presencia de contracciones uterinas de intensidad y frecuencia suficientes, como para producir borramiento y dilatación (modificaciones cervicales) progresivas, en un embarazo entre las 20 y 37 semanas de gestación.¹

El parto prematuro antes de las 37 semanas de gestación representa un problema en la atención obstétrica con estimaciones que varían de un 6 a un 10%.²

La prematuridad es la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal en los países desarrollados. Tiene una tasa de 11% en Estados Unidos y de 5-7% en Europa y es responsable del 60-80% de las muertes neonatales de recién nacidos sin malformaciones y de cerca del 50% de las discapacidades neurológicas congénitas.³

Por sus repercusiones en la salud y económicas, es un problema de primera importancia. Se desconoce cuál es su tasa en México pues es un indicador que no se reporta oficialmente, se conoce lo que se reporta en Instituciones y hospitales. Esta tasa varía de un país a otro e incluso en un mismo país de acuerdo con las características socio demográficas.³

En el Hospital Juárez de México en el año del 2008 se reportaron un total de 2915 nacimientos de los cuales 431 fueron menores de 36 SDG lo que corresponde a una tasa del 14.7% incidencia superior a la reportada en la literatura mundial.

Los partos prematuros representan cerca del 75% de la mortalidad neonatal y cerca de la mitad de la morbilidad neurológica a largo plazo, en América Latina y el Caribe cada año nacen cerca de 12 millones de niños, 400,000 mueren antes de cumplir cinco años, 270,000 en el primer año de vida, 180,000 durante el primer mes de vida y 135,000 por prematuridad.

La situación es aún más grave en infantes con prematuridad extrema (menos de 32 SDG), entre quienes una quinta parte no sobrevive el primer año y hasta el 60% de los supervivientes tienen discapacidades neurológicas (problemas de lenguaje y aprendizaje, trastornos por déficit de atención, dificultades socioemocionales, deterioro sensorial, visual y auditivo, retraso mental y parálisis cerebral.) Por lo anterior, además de la pérdida de

vidas, el nacimiento prematuro representa costos económicos y emocionales considerables para las familias y las comunidades.³

La prematuridad es un estado que se relaciona con la desnutrición y los trastornos del desarrollo psicomotor y que eleva de manera significativa la mortalidad neonatal sobre todo por afecciones debidas a inmadurez y cuando se vincula con la pobreza.⁴

La mayor frecuencia de enfermedades metabólicas, crónico-degenerativas y autoinmunes también se asocian con un incremento en los nacimientos pretérmino. De la misma manera, en una sociedad en transición epidemiológica intermedia, en la cual aumentan los procesos patogénicos crónico- degenerativos, sin haber superado la predominancia de enfermedades infectocontagiosas propias del subdesarrollo.⁴

Por otra parte, también es frecuente encontrar la insuficiente y en ocasiones deficiente disponibilidad de recursos de atención de cuidados intensivos y aún intermedios para neonatos de pretérmino. En el mejor de los casos, en aquellos lugares en que se cuenta con estos servicios, se presenta la situación de una infraestructura de equipamiento y material adecuados, pero con personal insuficiente en número o nivel de instrucción, o bien, la situación contraria.¹⁵

Es una realidad que en muchas de las veces, la demanda sobrepasa la capacidad de los hospitales y que existe por tanto, una oferta de servicios insuficiente.¹⁵

Para su estudio, el nacimiento pretérmino se ha dividido en forma convencional en 4 grandes grupos:

Grupo I: El que ocurre entre la semana 35 y 37 de embarazo con productos ya viables que no significan problema, ya que su resolución a esa edad gestacional nos va a dar un porcentaje satisfactorio para el binomio en más del 85%.

Grupo II: Abarca de las 32 a las 34 semanas con productos probablemente viables en donde las lesiones y/o bienestar del binomio, pero sobre todo del producto, se encuentran en el límite, de ahí que la conducta, manejo y responsabilidad del obstetra y pediatra se encuentren en la misma línea y tesitura de indecisión y riesgo.

Por tanto, son los casos que revisten mayores controversias, las conductas más discutidas y apasionadas para los que de alguna u otra forma participan en la resolución. Esta etapa

también constituye para el especialista y el sub especialista el mayor reto y la etapa decisiva en su consolidación, requiriendo de sensibilidad para saber cuándo debe decidirse un si o un no en la interrupción de un embarazo en particular.

Grupo III: Abarca de las 28 a las 31 semanas. Al ser éste grupo de mucho riesgo y pocas probabilidades de éxito, todo lo que se haga para sacar adelante un problema y se corone con éxito, deberá calificarse como un gran logro.

Grupo IV: Gestaciones menores de 28 semanas y productos no viables. Las posibilidades de éxito son bajas y lo único por hacer es actuar oportunamente en el inicio del problema, tratando de preservar ante todo la vida de la paciente y la función de un órgano (útero y anexos) y como un aspecto de menor importancia la sobrevida del producto.¹⁵

Las causas de trabajo de parto pretérmino son múltiples, un parto prematuro anterior constituye una variable predictiva sólida entre los factores de riesgo de trabajo de parto prematuro. Cuanto más prematuro sea el parto, mayor es la probabilidad de que se repita en un embarazo posterior. Aunque es posible que los mecanismos sean diferentes, el embarazo múltiple también representa un importante factor de riesgo de parto prematuro.²

Dentro de los factores socioeconómicos existe una fuerte asociación entre los recién nacidos con bajo peso y el nivel socioeconómico, la edad materna inferior a 20 años es un factor de riesgo de nacimiento prematuro, sea cual sea el grupo considerado. En las otras franjas de edad, la primiparidad está asociada a una tasa de nacimiento prematuro superior.

Entre otros factores de riesgo de parto prematuro se encuentran la actividad laboral materna intensa, tabaquismo e ingestión de otras drogas, enfermedad materna crónica (asma, cardiopatía, diabetes, hipertensión, infección de vías urinarias, bacteriuria asintomática, vaginosis bacteriana, embarazo multifetal, antecedentes obstétricos desfavorables, complicaciones del embarazo (preeclampsia, RPM, sangrado, oligo o polihidramnios) y factores fetales (malformaciones e infecciones).³

Estudios epidemiológicos en diversos países confirman el perfil sociodemográfico, médico y obstétrico de las mujeres embarazadas con riesgo de parto prematuro.³

Una vez establecido el parto pretérmino se utilizan diferentes clases de tocolíticos como son la hidratación, betamiméticos, sulfato de magnesio, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, y antagonistas de la oxitocina.

El mecanismo, la eficacia, la posología, la administración, las contraindicaciones y los efectos secundarios maternos y fetales son características individuales para cada agente terapéutico.

El objetivo de la tocólisis es terminar con las contracciones uterinas en pacientes con parto prematuro en un intento de prolongar el desarrollo intrauterino y prevenir el nacimiento prematuro y la posterior morbilidad y mortalidad perinatal asociada con nacimiento de parto prematuro.

Ningún tratamiento ha demostrado reducir la tasa de parto prematuro con significado clínico. Sin embargo, hay pruebas que algunos agentes tocolíticos retrasan el nacimiento durante días en un momento, por lo general largo suficiente para permitir la administración de esteroides y la transferencia de la madre a un centro de atención de tercer nivel.¹⁴

En la práctica médica se utiliza un índice tocolítico publicado por Baumgarten (1977) el cual se detalla a continuación en el cual de acuerdo al puntaje se obtiene un porcentaje mismo que determina la probabilidad de uteroinhibición que tiene la paciente a 7 días.¹⁶

Índice tocolítico de Gruber- Baumgarten

FACTOR	0	1	2	3	4
Actividad Uterina	-----	Irregular	Regular	-----	-----
Ruptura membranas	-----		Alta o sospecha	-----	Baja
Hemorragia	-----	Escasa/moderada	Severa	-----	-----
Dilatación cervical	-----	1	2	3	>-4

Probabilidad de uteroinhibición a 7 días con terapia a betamiméticos:

Puntaje	Probabilidad
1	100%
2	90%
3	84%
4	38%
5	36%
6	7%
7	Ninguna

El manejo tocolítico de mantenimiento es controvertido. Lo racional en continuar el uteroinhibidor sería porque:

- El estímulo subyacente del parto pretérmino puede persistir y provocar recurrencia.
- Posterior a un evento de trabajo de parto pretérmino, el miometrio puede estar en un estado químico de estímulo y tener un umbral bajo de recurrencia.
- Las contracciones pueden tener una retroalimentación positiva sobre la contractilidad miometrial y conducir a más contracciones. ¹

La utilización de progesterona para reducir el riesgo de parto pretérmino ha sido estudiada y publicada.

La progesterona es producida de manera espontánea y en grandes cantidades durante la gestación normal, su acción hormonal va a resultar de vital importancia para permitir alcanzar una gestación a término a través de la inhibición de la contractilidad uterina.

A suficientes niveles en el miometrio la progesterona es capaz de bloquear el efecto oxitócico de la Prostaglandina F2 α y de bloquear la estimulación alfa-adrenérgica de dicho miometrio incrementado de esta manera la respuesta tocolítica beta adrenérgica.

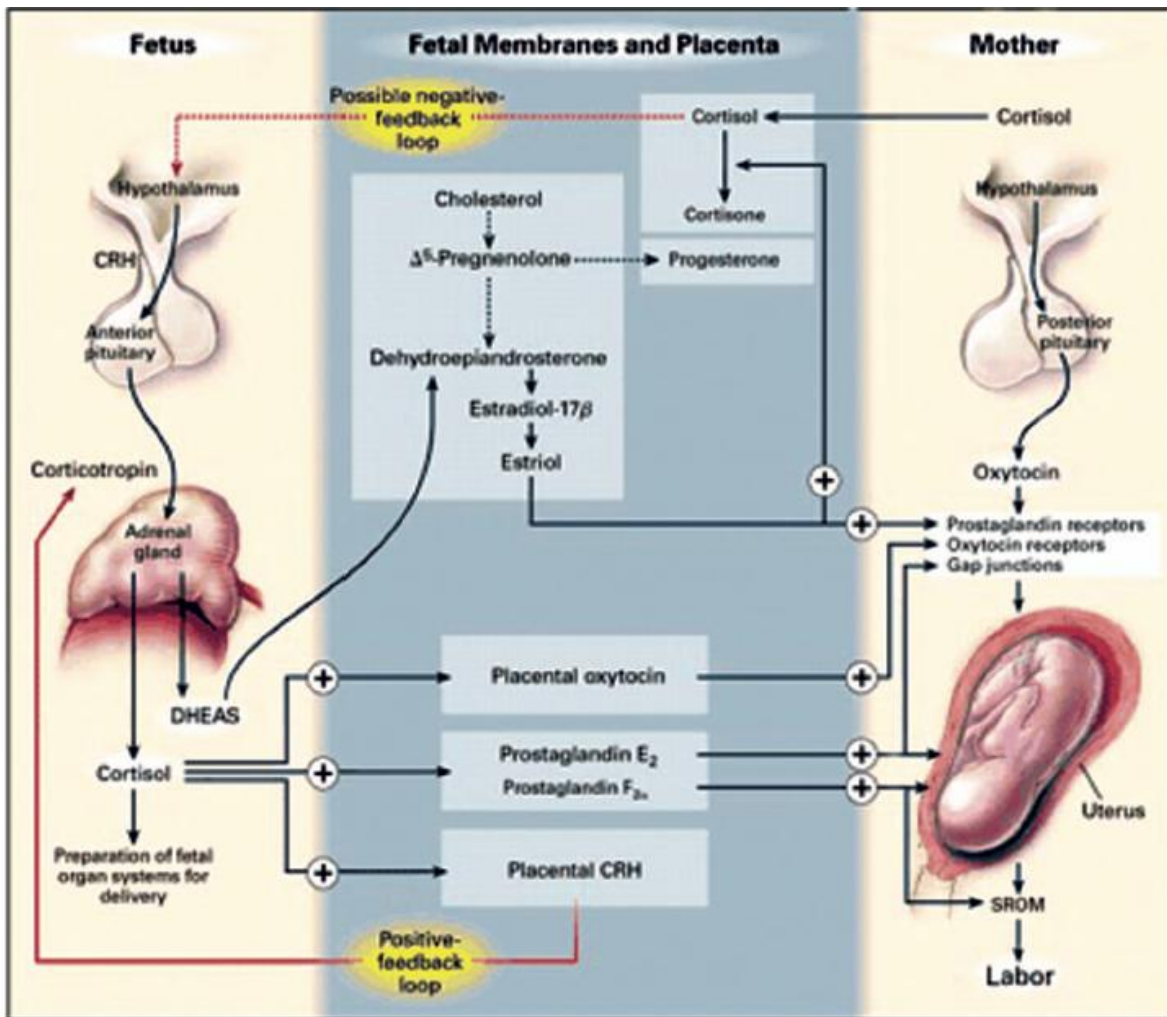
Otros efectos de la progesterona que favorecen la inhibición de la contractilidad uterina son la disminución de la concentración de receptores para oxitocina y la modificación de la organización ultraestructural del miometrio para inhibir la formación de unión gap intercelulares capaces de propagar estímulos eléctricos y, por tanto, generar contracciones musculares coordinadas.

La progesterona cumple una función en el mantenimiento del embarazo (Haluska 1997; Pepe 1995; Pieber 2001) y se considera que actúa mediante la supresión de la actividad del musculo liso en el útero (Astle 2003; Grazzini 1998).

En muchas especies de animales existe una reducción de la cantidad de progesterona circulante antes del inicio del trabajo de parto. Sin embargo, no existen pruebas que demuestren que estos cambios ocurran en mujeres. (Astle 2003; Block 1984; Lopez-Bernal 2003; Pieber 2001; Smit 1984). Se sugirió la existencia de un retiro "funcional" de la progesterona que se relaciona con los cambios en la expresión de los receptores de la hormona en el útero (Astle 2003; Condon 2003; Haluska 2002; Pieber 2001).²

Las concentraciones adecuadas de progesterona es capaz de contrarrestar la actividad estimulante de la prostaglandinas y las propiedades de la oxitocina y aumentar la actividad de los β agonistas. La disminución en la concentración de progesterona en los receptores de oxitocina miometriales que contrarrestan los efectos de los estrógenos.⁶

Se ha propuesto que la progesterona puede ser muy importante en el mantenimiento de la quiescencia uterina luego de la mitad del embarazo, limitando la producción de prostaglandinas estimuladoras e inhibiendo la expresión de la contracción genes proteicos (canales iónicos, receptores de oxitocina y prostaglandinas y unión gap) dentro del miometrio.⁷



El potencial efecto tocolítico de la progesterona y su uso en la prevención del parto pretérmino surgió ya como teoría en los años sesenta.⁵

Existen informes recientes en la bibliografía que favorecen el uso de progesterona para la reducción del riesgo del parto prematuro (da Fonseca 2003; Meis 2003), y que renuevan el interés que se inició en la década del sesenta (Le Vine 1964).

Se puede administrar progesterona en diversas formas y por diversas vías. Estas formulas y modalidades diferentes de administración presentan patrones diferentes de absorción y ejercen efectos biológicos diferentes. Aunque se desconocen los efectos teratogénicos como consecuencia de la mayoría de las progesteronas, existen pocas pruebas de los datos de seguridad a largo plazo.

Los efectos secundarios maternos del tratamiento con progesterona incluyen cefalea, sensibilidad mamaria, náuseas, tos, irritación local cuando se administra por vía intramuscular.

Actualmente, es escasa la información disponible sobre la dosis óptima de progesterona, la modalidad de administración, la edad de gestación para comenzar el tratamiento y la duración del mismo.²

La progesterona puede ser usada de tres maneras: oral, vaginal e intramuscular. El mecanismo de acción de la progesterona es a través de receptores citoplasmáticos específicos que son influenciados por concentraciones de estradiol. El papel es probar los pros y contras del uso de progesterona en el embarazo, particularmente con respecto al manejo de mujeres para el tratamiento del aborto, aborto recurrente y parto pretérmino.⁶

Los beneficios del tratamiento con progesterona en mujeres con parto pretérmino activo no ha sido demostrado. Sin embargo, recientes estudios han demostrado un efecto sinérgico entre la progesterona y agentes tocolíticos usados comúnmente en la contractilidad miometrial in vitro, se sugiere que con estas aprobaciones merezca cerrar el escrutinio.

Al mejorar el entendimiento de los mecanismos moleculares por el cual la progesterona es capaz de mantener la quiescencia uterina en toda la gestación y por lo que la suplementación de progesterona es capaz de prevenir el nacimiento pretérmino y el nacimiento en algunas mujeres con alto riesgo y permitir en un futuro mejoramiento en el diagnóstico y tratamiento.⁷

La administración profiláctica de progesterona después de la mitad del embarazo a las mujeres que anteriormente había tenido un parto prematuro, ha demostrado reducir a la mitad la tasa de recurrencia.⁹

Sin embargo, en una estrategia de intervención terapéutica que se limita a las mujeres con un parto pretérmino anterior, es probable que tenga un efecto pequeño sobre la tasa global

de la prematuridad, debido a que sólo alrededor del 10% de nacimientos prematuros se producen en mujeres con esta historia.⁹

Fonseca y colaboradores diseñaron un ensayo multicéntrico, randomizado para evaluar el efecto de la progesterona vaginal sobre la incidencia de parto pretérmino espontáneo temprano mujeres asintomáticas con cuello uterino corto que se encontró en un estudio de rutina.⁹

El nacimiento antes de las 34 semanas de gestación fue menos frecuente en el grupo progesterona que en el grupo placebo (19,2% vs 34,4%; riesgo relativo, 0,56; 95% intervalo de confianza [IC], 0,36 a 0,86). La progesterona se asoció con una reducción no significativa en la morbilidad neonatal (8,1% vs 13,8%; riesgo relativo, 0,59; 95% CI, 0,26 a 1,25; P = 0,17). No hubo acontecimientos adversos graves asociados con el uso de progesterona.⁹

Los resultados de este ensayo aleatorizado demostraron que en las mujeres con un cuello uterino corto la administración diaria de 200mg de progesterona vaginal entre las 24 a 34 semanas de gestación reduce significativamente la tasa de parto pretérmino espontáneo. No hubo ninguna reducción significativa en la mortalidad perinatal o morbilidad neonatal.

Se desconoce si existe una relación dosis-respuesta entre la progesterona y la reducción de riesgo de parto prematuro. Se eligió progesterona natural micronizada vaginal en lugar de intramuscular (17 Progesterona) esta progesterona micronizada puede administrarse por vía oral o por vía vaginal, pero esta última vía es preferible a causa de una mayor biodisponibilidad y la ausencia de efectos secundarios indeseables, tales como somnolencia, fatiga y dolores de cabeza.⁹

Estudios epidemiológicos y en animales no han encontrado relación significativa entre la administración de drogas progestacionales y malformaciones congénitas. Sin embargo, en un estudio, se produjeron las muertes embrionarias en los monos Rhesus embarazadas tratadas con inyecciones intramusculares de 17p.

En un ensayo aleatorio de las mujeres con partos prematuros anteriores, la administración intramuscular de 17p se asoció con un aumento de aborto involuntario o muerte fetal (3,6%, frente a 1,3% en controles).

Aunque la progesterona ha demostrado su eficacia en la reducción de parto prematuro espontáneo en mujeres con cuello uterino con una longitud inferior a 15 mm, futuros ensayos aleatorios debe investigar la eficacia de la progesterona en otras poblaciones de alto riesgo.⁹

El uso de la progesterona en las mujeres después de síntomas o signos de una amenaza de trabajo de parto prematuro ha sido estudiada, en dos estudios con la participación de 130 mujeres que presentaron síntomas o signos de amenaza de parto pretérmino (incluidos el patrón de la contracción uterina y las modificaciones del cuello uterino entre 24-25 y 34 semanas de gestación se incluyeron, las mujeres fueron randomizados después del uso agudo de tocólisis para detener la actividad uterina.

En el estudio de Borna, 29 mujeres recibieron óvulos vaginales de progesterona (400 mg) diarios por las noches desde la aleatorización hasta el nacimiento o no tratar.¹⁰

Los resultados maternos en el caso de las mujeres a quien se les administró progesterona durante el embarazo, en comparación con placebo, hubo una diferencia estadísticamente significativa en la reducción del riesgo de parto prematuro a menos de 37 semanas (un estudio, 60 mujeres, RR 0,29, IC del 95% 0.12 a 0.69, el número necesario a tratar para beneficiar a 3, 95% IC 2-6.).¹⁰

En otro estudio al azar controlado de progesterona vaginal (100 mg al día) con placebo en 142 mujeres con alto riesgo de parto prematuro (más del 90% de los cuales tenían un nacimiento prematuro espontáneo anterior, los autores encontraron que para el nacimiento de menos de 34 semanas de gestación, la tasa de nacimiento de parto prematuro fue significativamente menor entre mujeres que reciben la progesterona que entre las que recibieron placebo (2,7% versus 18,6%).

Los resultados de este estudio y del estudio de la NICHD (Institute of Child Health and Human Development) soportan la hipótesis de que los suplementos de progesterona reducen el nacimiento pretérmino en mujeres con riesgo de nacimiento pretérmino o con antecedente de un nacimiento pretérmino previo.¹¹

Tabla 1. Tasas de parto pretérmino con terapia con progesterona o placebo.

GESTACIÓN	GRUPO PLACEBO (N=153)	GRUPO PROGESTERONA (N=306)	RR	IC	P
Menos de 37 semanas	54.9%	36.3%	0.66	0.54-0.81	.001
Menos de 35 semanas	30.7%	20.6%	0.67	0.48-0.93	.0165
Menos de 32 semanas	19.6%	11.4%	0.58	0.37-0.91	.0180

Data from Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2379–85.

En otro estudio de la administración de progesterona mediante supositorios vaginales reduciendo la incidencia de parto pretérmino espontáneo en mujeres con alto riesgo, un estudio randomizado controlado con placebo doble ciego, de Meins del 2003 encontraron:

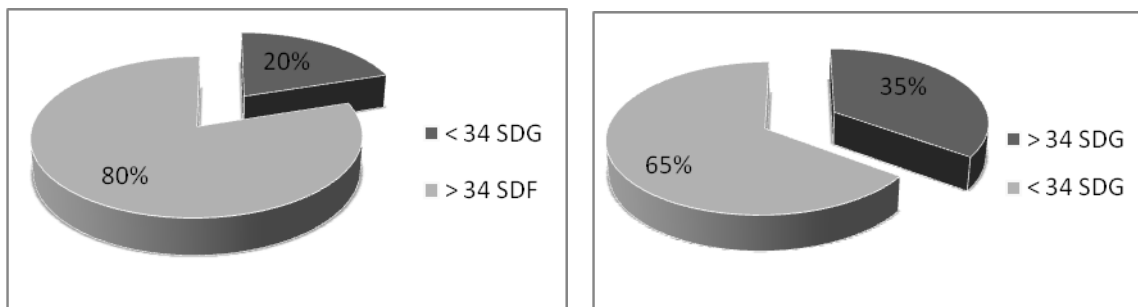


Fig. 1 Incidencia de parto pretérmino antes de las 34 SDG en el grupo de Progesterona

Fig.2 Porcentaje de parto pretérmino antes de las 34 SDG en el grupo placebo.

Tabla II. Incidencia de nacimiento pretérmino

	Placebo (n=70)	Progesterona (n=72)	Valor P
< 37 semanas	20 (28.5%)	10 (13.8%)	.03
< 34 semanas	13 (18.6%)	2 (2.8%)	.002
Admisión por APP	22 (31.4%)	14 (19.4%)	NS

NS, No significativa

Los resultados de este estudio confirman los hallazgos de otros estudios que informaron que la progesterona es eficaz en la prevención de parto pretérmino.

El verdadero mecanismo de acción de este fármaco no es bien conocida, sin embargo, su utilidad clínica fue demostrado en este estudio por el descenso en la incidencia de parto prematuro del 28,1% en el grupo placebo al 13,8% en el grupo de la progesterona.

Este estudio sugiere firmemente que mediante la administración de progesterona vaginal natural en mujeres embarazadas con alto riesgo de parto prematuro, es posible disminuir la frecuencia de parto prematuro. Sin embargo, son necesarios ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados con otros factores de riesgo para confirmar estos resultados.¹²

Las pacientes en las que se ha detenido el trabajo de parto prematuro tienen un mayor riesgo de recurrencia, no está claro si el tratamiento tocolítico de mantenimiento sea apropiado. En otro ensayo aleatorio, la capacidad de suplementos vaginales de progesterona en una dosis diaria de 400 mg para prevenir recurrencias donde se evaluó a 70 mujeres de 24-34 semanas de gestación que presentaron síntomas de amenaza de trabajo de parto prematuro y en los cuales se detuvo la actividad uterina. Treinta y siete mujeres recibieron progesterona vaginal, mientras que 33 estaban sin tratar. Las características basales fueron similares en los 2 grupos.¹³

La latencia del nacimiento fue significativamente mayor en mujeres tratadas con progesterona (36,1 versus 24,5 días). También se encontraron diferencias significativas a favor de la terapia de progesterona vaginal en la incidencia de síndrome de diestrés

respiratorio (10,8% versus 36,4%); peso al nacer (3101 g frente a 2609), y el bajo peso al nacer (27% versus 51,5%).

No se encontraron diferencias significativas en los grupos con respecto a trabajo de parto prematuro recurrente, la admisión a cuidados intensivos, o la sepsis neonatal. Además, no se observaron efectos adversos en mujeres tratadas con progesterona.

El uso de supositorios vaginales de progesterona tras el éxito de tocólisis se asoció con un largo intervalo de nacimiento en este estudio, pero no redujo significativamente la frecuencia de readmisión por trabajo de parto prematuro.¹³

La administración de progesterona vía vaginal se ha estudiado en mayor medida en los últimos 5 años, en 4 de los principales estudios sobre esta ruta han sido realizados e informados.

En el primero, da Fonseca et al (Am J Obstet Gynecol 2003; 188:419) un estudio al azar de 142 mujeres que se encontraban en alto riesgo de parto prematuro (predominantemente porque había una historia de nacimiento de parto prematuro) un supositorio diario que contenía 100 mg de progesterona, o placebo una equiparación a partir de las 25-26 semanas de gestación.

El estudio fue de alta calidad, pero no fue perfecto, ya que las mujeres que presentaron RPM fueron indebidamente excluidas y no se informaron los resultados neonatales. No obstante, la progesterona parecía ser de gran beneficio, ya que el 29% de las mujeres en el grupo placebo presentaron nacimiento antes de las 37 semanas en comparación con el 14% del grupo de la progesterona.

La diferencia en las respectivas tasas de nacimiento antes de las 34 semanas fue aún más pronunciada, 19% frente al 3%. (13)

El siguiente estudio revisado (diciembre de 2007; 62:769) da Fonseca et al, no seleccionaron mujeres (es decir, que no estaban en alto riesgo de parto prematuro) con la ecografía transvaginal de 20-25 semanas y 250 asignadas al azar con longitud cervical de 15 mm o menos se les administro diario por las noches 200 mg en supositorio vaginal de progesterona o placebo. Esto también fue un estudio positivo.

El nacimiento antes de las 34 semanas de gestación, en los resultados primarios del estudio, se produjo significativamente con menos frecuencia en el grupo de la progesterona en 19% que en el grupo placebo en 34%. Sin embargo, el estudio carecía de valor suficiente para poder evaluar adecuadamente los resultados neonatales.

El segundo estudio da Fonseca fue seguido muy de cerca por el ensayo aleatorio de O'Brien et al (Ultrasonido Obstet Gynecol 2007; 30:687) en que 659 mujeres con historia previa de parto pretérmino espontáneo fueron asignados al azar entre 18-23 semanas con una dosis diaria de tratamiento con 90 mg de gel de progesterona vaginal o placebo.

El principal resultado fue el estudio del nacimiento antes de las 32 semanas de gestación. En este estudio la progesterona vaginal es ineficaz: el 10% de las mujeres en el grupo de la progesterona experimentaron el resultado principal frente a 11% en el grupo placebo. La media de edad gestacional en el momento del parto entre ambos grupos no difieren, ni los resultados neonatales.

En el estudio de O'Brien para la misma indicación (prevención del parto prematuro), como en el estudio de Meis et al (NEJM 2003; 348:2379) en el que 250 mg semanales de inyecciones intramusculares de caproate 17 α -hidroxiprogesterona fueron eficaces en la reducción de la tasa de nacimientos prematuros.

El estudio realizado por Borna y cols, es el más reciente para evaluar la progesterona vaginal y en un grupo lógico de mujeres que habían sufrido un episodio de trabajo de parto prematuro. La dosis de progesterona en este estudio fue de 400 mg / día.

El juicio fue razonablemente bien hecho. Su principal limitación es el pequeño tamaño (70 mujeres en total) y el hecho de que no era ciego; la mujer en el grupo control no recibió un placebo. Es ciertamente provocadora, la mujer embarazada en el grupo de la progesterona se mantuvo durante 2 semanas más y sus bebés fueron 500 g de peso mayor que las mujeres en el grupo control.¹³

JUSTIFICACIÓN

La prematuridad es la principal causa de morbi-mortalidad neonatal en los países desarrollados. Por sus repercusiones en la salud y económicas es un problema de primera importancia.

Una vez establecido el parto pretérmino se utilizan diferentes clases de tocolíticos, el objetivo de la tocólisis es terminar con las contracciones uterinas en pacientes con parto prematuro en un intento de prolongar el desarrollo intrauterino y prevenir el nacimiento prematuro y la posterior morbilidad y mortalidad perinatal asociada con nacimiento de parto prematuro.

El manejo tocolítico de mantenimiento es controvertido. Lo racional en continuar el uteroinhibidor sería porque:

- El estímulo subyacente del parto pretérmino puede persistir y provocar recurrencia.
- Posterior a un evento de trabajo de parto pretérmino, el miometrio puede estar en un estado químico de estímulo y tener un umbral bajo de recurrencia.
- Las contracciones pueden tener una retroalimentación positiva sobre la contractilidad miometrial y conducir a más contracciones.

La utilización de progesterona para reducir el riesgo de parto pretérmino ha sido estudiada y publicada. La progesterona es producida de manera espontánea y en grandes cantidades durante la gestación normal, su acción hormonal va a resultar de primera importancia para permitir alcanzar una gestación a término a través de la inhibición de la contractilidad uterina.

La progesterona cumple una función en el mantenimiento del embarazo y se considera que actúa mediante la supresión de la actividad de músculo liso en el útero.

Actualmente es escasa la información disponible sobre la dosis óptima de progesterona, la modalidad de administración, la edad de la gestación para comenzar el tratamiento y la duración del mismo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Evaluar los resultados perinatales después del tratamiento de mantenimiento con 100 mg de progesterona vía vaginal y en el grupo de 200 mg de progesterona vía vaginal posterior a la tocólisis aguda.
- Determinar la incidencia de nacimiento pretérmino en el grupo de progesterona vía vaginal con 100 mg y el grupo de progesterona vía vaginal con 200 mg.
- Determinar el índice de Gruber – Baumgarten y la incidencia de nacimiento pretérmino en ambos grupos.

MATERIAL Y METODOS

El protocolo de investigación será realizado en el Hospital Juárez de México en el servicio de Ginecología y Obstetricia a todas las pacientes de 20 a 35 semanas que hayan recibido terapia tocolítica con cualquier agente tocolítico en el servicio de enero 2009 a julio del 2009 las cuales se seleccionaran en dos grupos asignados al azar en donde a un grupo se les administrara terapia de mantenimiento con 200 mg de progesterona micronizada vía vaginal diaria todas las noches y al otro 100 mg de progesterona micronizada vía vaginal diaria todas las noches hasta las 37 semanas de gestación o hasta el nacimiento aunque este sea prematuro.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todas las pacientes embarazadas de 20 a 35 semanas por amenorrea o ultrasonido que hayan recibido terapia tocolítica con cualquier agente tocolítico en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Juárez de México de enero del 2009 a julio del 2009.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes embarazadas de 20 a 35 semanas que presenten Ruptura Prematura de Membranas.
- Pacientes embarazadas de 20 a 35 semanas que no hayan recibido tratamiento tocolítico en el servicio.

- Pacientes con nacimiento prematuro terapéutico ya sea por causas fetales o maternas.
- Pacientes embarazadas de 20 a 35 semanas que presenten contraindicaciones maternas y/o fetales para tocólisis.
- Pacientes embarazadas de 20 a 35 semanas con enfermedad hepática.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con muerte fetal intrauterina.
- Pacientes que no acepten participar en el estudio.
- Pacientes que suspendan el tratamiento

ESPECIFICACIÓN DE VARIABLES

Descripción de variables:

VARIABLE DEPENDIENTE:

PARTO PRETÉRMINO

Definición Conceptual: Se define como la presencia de contracciones uterina de intensidad y frecuencia suficientes para producir borramiento y dilatación progresivas, en un embarazo entre las 20 y 37 semanas.

Definición operacional: Se refiere a la presencia de contracciones uterinas con modificaciones cervicales en embarazos entre las 20 y 37 semanas.

Tipo de variable: Dicotómica.

Nivel de medición: Presente o ausente.

VARIABLES INDEPENDIENTES

EDAD GESTACIONAL

Definición Conceptual: Se refiere a la edad de un embrión, un feto o un recién nacido desde el primer día de la última regla.

Definición Operacional: Se medirá en semanas y días.

Tipo de variable: Nominal

Nivel de medición: Semanas y días.

PRUEBA DE FIBRONECTINA FETAL

Definición Conceptual: Durante las primeras veinte semanas de la gestación, la Fibronectina fetal es producida por el trofoblasto implantado pasando al LA y vagina hasta la semana veinte, luego de la cual el sellado de las membranas fetales impide su secreción a la vagina. Después de las 22 semanas la Fibronectina fetal no se evidencia hasta la ruptura de las membranas a término. Niveles elevados de Fibronectina en secreciones cervico-vaginales durante el segundo y tercer trimestres del embarazo se han asociado con un elevado riesgo de parto prematuro.

Definición Operacional: Se reporta positiva o negativa.

Tipo de variable: Dicotómica.

Nivel de medición: Presente o ausente.

1. Índice de Gruber- Baumgarten
2. Número de gestas
3. Resultados perinatales: apgar, peso al nacimiento, capurro, talla, SA.
4. Vía de resolución del embarazo
5. Días de estancia
6. Agente tocolítico empleado
7. Tiempo de la tocólisis aguda

PROCESO DE CAPTACIÓN DE DATOS

Las pacientes embarazadas de 20 a 35 semanas por amenorrea o ultrasonido a las cuales se les haya administrado terapia tocolítica por APP con cualquier agente tocolítico en el servicio Ginecología las cuales se dividirán en dos grupos asignados al azar uno con terapia de mantenimiento con progesterona vía vaginal 200 mg diarios por las noches después de la terapia tocolítica aguda hasta las 37 semanas de edad gestacional o hasta el momento del nacimiento aunque éste sea pretérmino y otro grupo se les administraran 100 mg de progesterona vía vaginal diario por las noches después de la terapia tocolítica aguda hasta las 37 semanas de edad gestacional o hasta el momento del nacimiento aunque este sea prematuro y posteriormente se llenará la hoja de captación de datos y llevaran un seguimiento hasta la finalización y resolución del embarazo.

- Hoja de captación de datos. (Anexo 1)

TÉCNICAS (exploración, quirúrgicas, etc.)

- Historia Clínica y Exploración Física General
- Realización de Prueba de Fibronectina fetal
- Registro de contracciones uterinas por palpación o con tocodinamómetro.

- Especuloscopia
- Exploración digital

ESQUEMAS TERAPEUTICOS

- Administrar a un grupo 200 mg de progesterona vía vaginal diarios por las noches después de la tocólisis aguda como terapia de mantenimiento para la prevención de parto prematuro hasta alcanzar un embarazo a termino es decir hasta la semana 37 o hasta el nacimiento aunque este sea pretérmino y administrar a otro grupo 100 mg de progesterona vía vaginal diario por las noches después de la tocólisis aguda como terapia de mantenimiento hasta la semana 37 de edad gestacional o hasta el momento del nacimiento aunque este sea prematuro.

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y/O GABINETE

- BH, QS, TPS, PFH y EGO.
- USG obstétrico.

ESTUDIOS ESPECIALES

No requiere.

PRUEBA (S) ESTADÍSTICAS:

- Para el análisis estadístico se utilizará X² para las variables cualitativas y T de student para variables cuantitativas.

CONSIDERACIÓN ÉTICA:

Investigación con riesgo mayor al mínimo.
Consentimiento informado (Anexo 2).

No se conoce efectos teratogénicos con la administración de progesterona. Se han reportado efectos secundarios con la administración oral tales como nauseas, somnolencia, cefalea y repercusión hepática moderada, sin embargo por vía vaginal carece de estos efectos secundarios.

RESULTADOS

En este estudio realizado en el Hospital Juárez de México de enero de 2009 a julio del 2009 al momento no ha concluido la captación de las pacientes del estudio pero por circunstancias administrativas realizaremos un análisis parcial de los resultados de nuestra investigación obtenidos hasta el momento.

Se analizaron en forma prospectiva 98 pacientes con diagnóstico de parto pretérmino de las cuales se excluyeron 70 pacientes de las cuales presentaron ruptura prematura de membranas, a pacientes que no recibieron tocólisis, pacientes con nacimiento prematuro terapéutico ya sea por causas fetales y/o maternas de las cuales la mayoría se constituyeron por preeclampsia severa, aquellas pacientes que presentaron contraindicaciones maternas y/o fetales para tocólisis principalmente malformaciones fetales y 2 pacientes que se presentaron con APP y presentaron enfermedad hepática también fueron excluidas.

Solo un total de 28 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, donde se dividieron en dos grupos divididos al azar en donde a un grupo con un total de 14 pacientes se le administro 200 mg de progesterona vía vaginal como terapia de mantenimiento después de la tocólisis aguda hasta la semana 37 de gestación o hasta el momento del nacimiento si este sucedía antes del término, al segundo grupo también de 14 pacientes se le administraron 100 mg de progesterona vía vaginal como terapia de mantenimiento después de haber recibido tocólisis aguda hasta la semana 37 o hasta la finalización del embarazo.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS-10. Los grupos presentaron las siguientes características: Las pacientes del grupo a quien se les administro 100 mg de progesterona tuvieron una media de edad de 20.2 con una mínima de 15 y una máxima de 30, en el grupo a quien se les administró 200 mg presentaron una media de edad de 22.6 con una mínima de 15 y una máxima de 32, lo anterior se representa en la grafica 1.

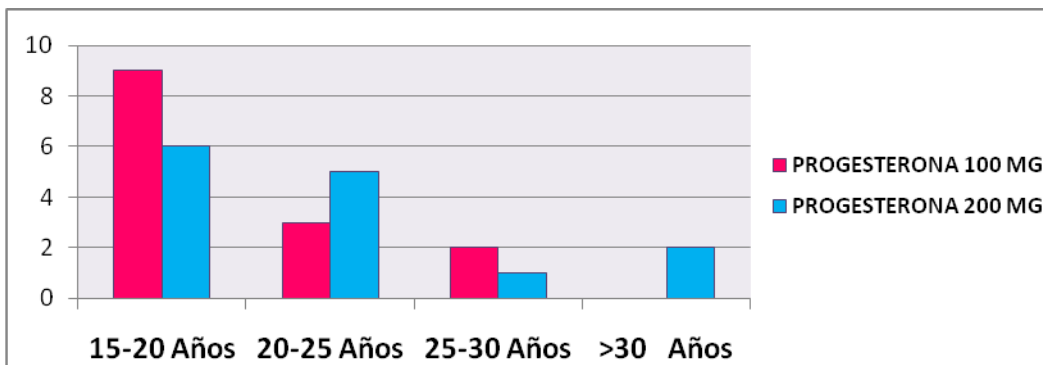


GRAFICO 1. DISTRIBUCIÓN POR EDAD EN AMBOS GRUPOS

El número de gestas también se evaluó en ambos grupos, en el grupo de progesterona a quien se les administraron 200 mg 7 pacientes (50%) fueron primigestas, 3 pacientes (21.4%) secundigestas y 4 pacientes (28.6) fueron gesta 3. Esta distribución fue similar en las del grupo de 100 mg en donde 8 pacientes (57%) fueron primigestas, 4 pacientes (28.6%) eran secundigestas y solo 2 pacientes (14.3%) fueron gesta 3.

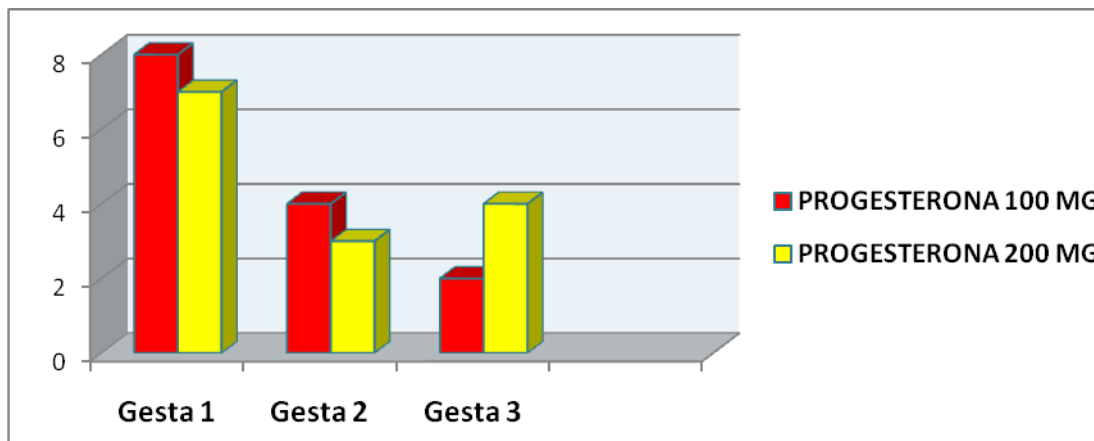


GRAFICO 2. DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE GESTAS EN AMBOS GRUPOS

Durante la evaluación de las pacientes se les realizó prueba de Fibronectina fetal con los siguientes resultados en el grupo a quienes se les administraron 100 mg de progesterona el porcentaje de pruebas no realizadas fue del 64.3% con un 28.6% de resultados negativos comparado con el grupo de 200 mg de progesterona en donde el 57.1% de pruebas no se realizaron y un 35.7% de pruebas fueron negativas, solo el 7.1% es decir una paciente de cada grupo la prueba de Fibronectina resulto positiva.

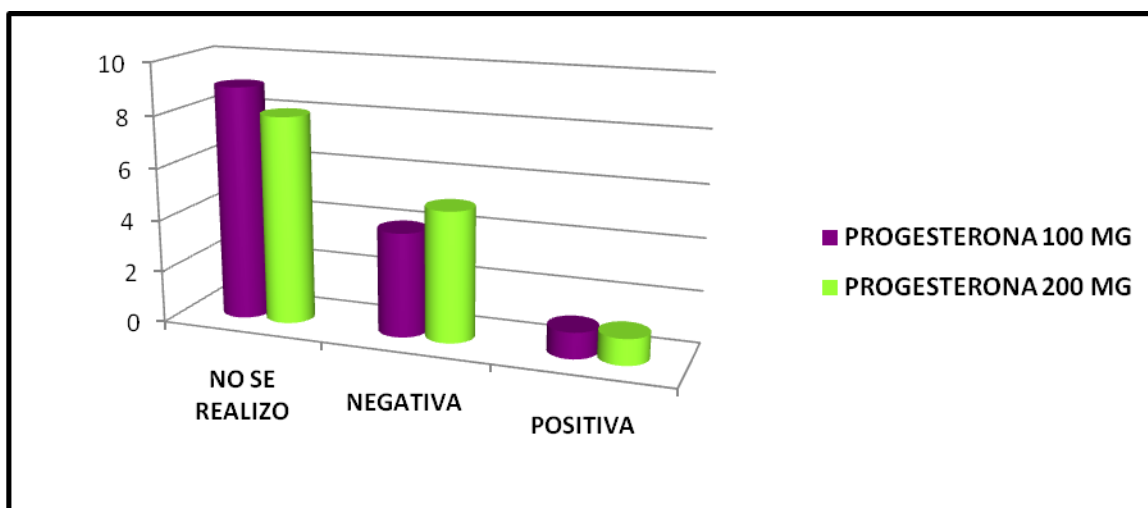


GRAFICO 3. REALIZACIÓN DE PRUEBA DE FIBRONECTINA EN AMBOS GRUPOS

El índice de tocolítico de Baumgarten también fue evaluado en el grupo de 200 mg de progesterona presentaron una media de 2.0 puntos y para el grupo con 100 mg de progesterona la media fue de 2.57 puntos. En el grupo de 200 mg 11 pacientes presentaron 2 puntos (78.5%), 2 pacientes con 3 puntos el 14.2 % y solo una paciente (7.3%) con 4 puntos y un porcentaje de uteroinhibición de 38%.

En el grupo de 100 mg de progesterona 7 pacientes (50%) presentaron un índice de Baumgarten de 2 puntos, 6 pacientes (42.8%) un índice de 3 puntos y una paciente (7.3%) con un índice tocolítico de 4 puntos.

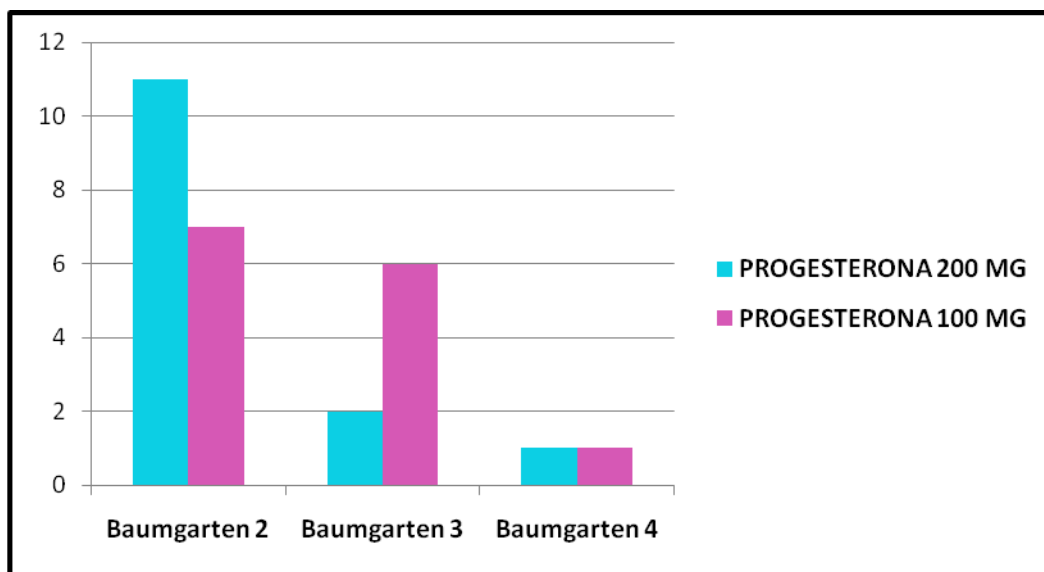


GRAFICO 4 PUNTAJE DEL ÍNDICE Tocolítico DE BAUMGARTEN

La vía de nacimiento en ambos grupos fue similar en el grupo al que se les administraron 100 mg de progesterona 7 pacientes (50%) se obtuvo por parto vaginal y 7 (50%) por cesárea, en el grupo de 200 mg de progesterona a 8 pacientes es decir 57.1% se obtuvo por vía vaginal y 6 (42.9%) por vía abdominal.

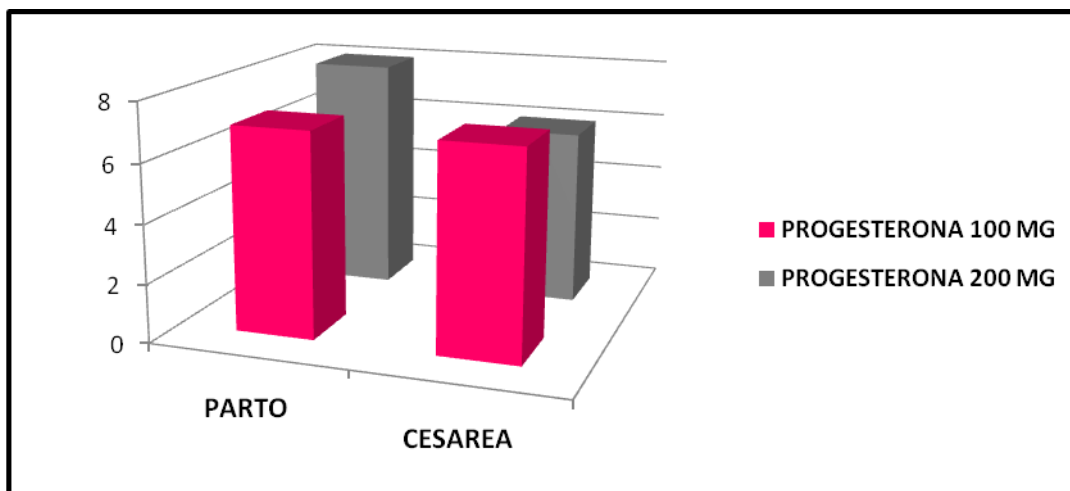


GRAFICO 5. TIPO DE NACIMIENTO EN AMBOS GRUPOS

El tratamiento tocolítico en el grupo de 100 mg de progesterona fue con atosiban 3 pacientes (21.4%), indometacina 1 paciente (7.1%), nifedipino 8 pacientes (57.1%), orciprenalina 2 (14.5%) y en el grupo de 200 mg de progesterona con atosiban 4 pacientes (28.6%), indometacina 3 pacientes (21.4%), nifedipino 5 pacientes (35.7%) y 2 pacientes (14.3%) con orciprenalina.

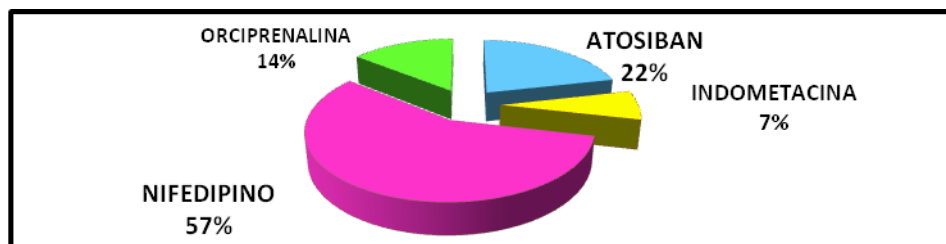


GRAFICO 6. TOCOLÍTICO EMPLEADO EN EL GRUPO DE 100 MG DE PROGESTERONA

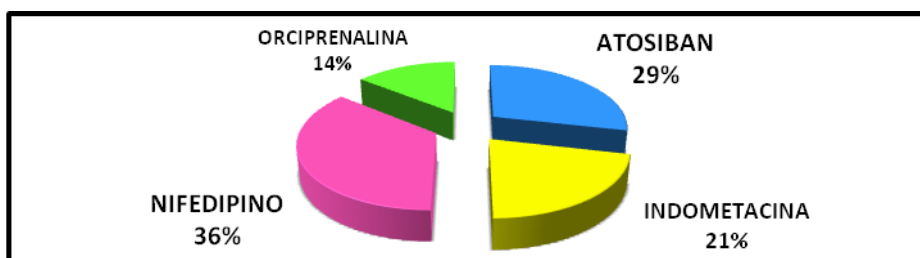


GRAFICO 7. TOCOLÍTICO EMPLEADO EN EL GRUPO DE 200 MG DE PROGESTERONA

Las semanas de edad gestacional fue similar en ambos grupos para el grupo de 100 mg de progesterona la edad mínima fue 28 SDG y la máxima de 35 SDG con una media de 31.6 SDG y para el grupo de 200 mg la mínima fue de 27 SDG y la máxima de 35 SDG con una media de 31.8 SDG.

La distribución de ambos grupos por edad gestacional al momento del inicio de la progesterona fue similar en ambos grupos, en el grupo de 100 mg de progesterona con edad gestacional de 28-31 SDG 7 pacientes (50%), de 32- 34 SDG 5 pacientes (35%), > 34 SDG 2 pacientes (15%) y en el grupo de 200 mg de progesterona con edad gestacional de 28-31 SDG 5 pacientes (35%), de 32-34 SDG 7 pacientes (50%) y > 34 SDG 2 pacientes (15%).

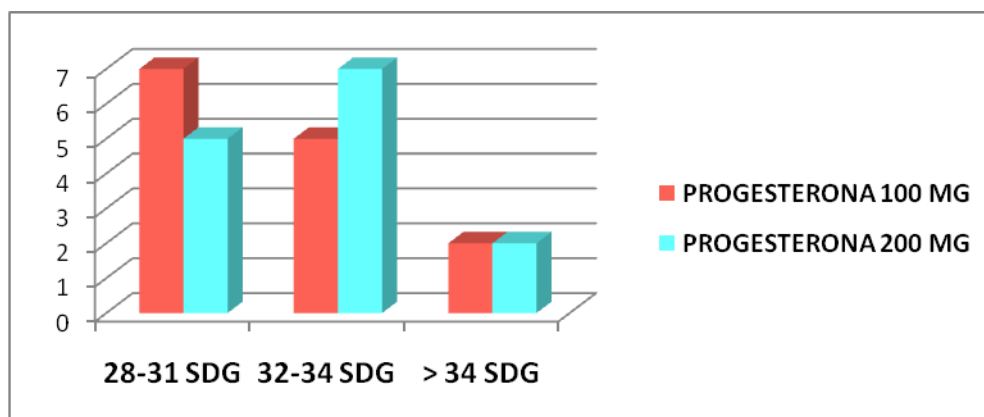


GRAFICO 8. DISTRIBUCIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL AL MOMENTO DEL ESTUDIO EN AMBOS GRUPOS

El peso de los RN al nacimiento en el grupo de 100 mg de progesterona el mínimo fue de 1350 kg con un peso máximo de 3100 kg con una media de 2200 kg y en el grupo de 200 mg de progesterona el peso mínimo fue de 1290 kg y un máximo de 3500 kg con una media de 2457 kg.

En cuanto a la talla en el grupo de 100 mg la mínima fue de 43 cm, con una máxima de 50 cm con una media de 46.2 y en el grupo de progesterona con 200 mg la talla mínima fue de 41 con una máxima de 54 cm y una media de 47.5 cm.

La calificación de Apgar a los 5 minutos fue igual en ambos grupos, 10 pacientes el (71.4%) con calificación de apgar de 9, 3 pacientes (21.4%) 8 de apgar y solo una paciente (7.2%) una calificación de 7.

Al momento del nacimiento con la calificación de capurro se dividieron los grupos en < 34 SDG y > 34 SDG encontrando en el grupo de 100 mg de progesterona < 34 SDG 5 pacientes (35%) y > 34 SDG 9 pacientes (65%), en comparación con el grupo de 200 mg de progesterona en donde se encontró en el grupo de < 34 SDG 4 pacientes (29%) y > 34 SDG 10 pacientes (71%).

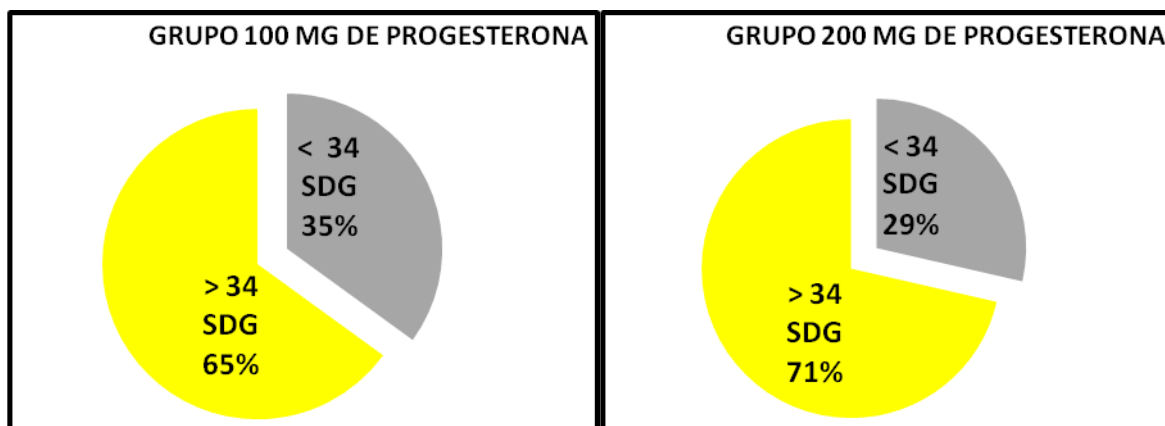


GRAFICO 9. EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO POR METODO DE CAPURRO

En cuanto a los días de prolongación del embarazo con el tratamiento con progesterona se encontró que en el grupo de 200 mg con progesterona vaginal presentaron una prolongación de 413 días con un promedio de 29.5 días y en el grupo de 100 mg 350 días con un promedio de 25 días.

CONCLUSIONES

Podemos observar que la edad promedio del estudio corresponden al grupo de 15 a 20 años similar a lo que reporta la literatura como factor de riesgo para parto pretérmino mujeres jóvenes y añosas.

También podemos ver que las pacientes en ambos grupos que presentaron APP y que se incluyeron en el estudio fueron primigestas otro factor de riesgo que menciona la literatura para parto pretérmino.

La prueba de Fibronectina fetal en la mayoría de los casos no se realizó ya que la mayoría de las pacientes acuden con revisiones vaginales previas, así como con vaginosis, etc, sin embargo solo en dos pacientes en las cuales la prueba de Fibronectina resultó positiva las pacientes presentaron parto pretérmino en un lapso no mayor a 15 días.

No se encontró una diferencia significativa en cuanto a la vía de resolución del embarazo con un 50% por vía abdominal para el grupo de 100 mg de progesterona y 42.5% en el grupo de 200 mg de progesterona. El cual es menor a diferencia de lo encontrado en un estudio del 2005 en este hospital observando que la vía de resolución del nacimiento pretérmino por cesárea fue del 58.3% porcentaje ligeramente mayor que el encontrado en nuestro estudio.

En ambos grupos la tocólisis con nifedipino fue la terapia más utilizada tal vez por su bajo costo y disponibilidad en el Hospital.

En cuanto a las semanas de edad gestacional al momento del estudio encontramos que en el grupo de 100 mg presentó mayor incidencia en el grupo de las 28-31 SDG a diferencia que en el grupo con 200 mg de progesterona en donde el grupo de edad que predominó fue el de 32 a 34 SDG.

El peso y la talla al nacimiento fue mejor en el grupo con 200 mg de progesterona con una media para el peso de 2457 g a diferencia de los 2200 kg que se presentaron como media en el grupo de 100 mg de progesterona y con respecto a la talla en el grupo de 100 mg de progesterona presentó una media de 46.2 cm y en el grupo de 200 mg 47.5 cm. En este rubro podemos mencionar que en la revisión que hizo Crochrane del 2008 titulada “Administración prenatal de progesterona para la prevención del parto prematuro” encontraron que los recién nacidos de madres tratadas con progesterona mostraron menor probabilidad de un peso al nacer inferior a 2500 g (4 estudios, 763 recién nacidos, RR 0.63; IC del 95% 0.49 a 0.81).

Resulta impreciso determinar si la prolongación de la gestación se traduce en una mejora de los resultados relacionados con la salud materna y con la del recién nacido a más largo plazo. De igual manera, resulta limitada la información sobre los daños potenciales del tratamiento con progesterona para prevenir el parto prematuro. Se necesita más información acerca del tratamiento con progesterona por vía vaginal en la prevención del parto prematuro.

Sin embargo durante el estudio no se reportaron efectos adversos con el uso de progesterona.

Resulta interesante observar que los resultados al nacimiento valoradas por el cálculo de edad gestacional por el método de Capurro en el grupo de 200 mg de progesterona solo un 29% presentaron capurro < 34 SDG mientras en el grupo de 100 mg la edad gestacional menor de 34 semanas se presentó en un 35%.

Resultan insuficientes las pruebas para la progesterona en el embarazo de mujeres con un riesgo mayor de presentar parto pretérmino. Los recién nacidos antes de las 37 semanas, y en particular los nacidos antes de las 34 semanas, se encuentran en mayor riesgo de padecer problemas al nacer. La progesterona es una hormona que le impide al útero contraerse y participa en el mantenimiento del embarazo.

Durante este estudio resultó interesante observar la incidencia de parto pretérmino de un 29% en el grupo de 200 mg de progesterona, los efectos perinatales en ambos grupos fueron favorables e incluyeron la prolongación del embarazo, sin embargo se necesitan más estudios al respecto en donde sería más beneficioso comparar grupos con placebo.

Es importante inculcar un hábito de investigación en los residentes del hospital ya que hay muchos estudios interesantes en puerta que pueden ser realizados y aprovechados en nuestra sociedad, en el mundo se está realizando más investigación al respecto.

DISCUSIÓN

Mientras que estos resultados son alentadores, existe poca información sobre los beneficios y los perjuicios del tratamiento de progesterona para las medidas de resultado clínicamente importantes de la madre y el recién nacido, en especial las medidas de resultado a largo plazo.

Se necesitan más ensayos controlados aleatorios bien diseñados para evaluar los beneficios y los perjuicios del tratamiento de progesterona cuando es administrada a mujeres con un mayor riesgo de parto temprano, para obtener resultados clínicos importantes.

Es escasa la información existente sobre las medidas de resultado maternas después del tratamiento de progesterona prenatal en la bibliografía disponible, como también lo es la información sobre los efectos secundarios del tratamiento, las preferencias de la modalidad de administración y la satisfacción para la atención. Se necesita más información sobre estos temas importantes (Greene 2003; Iams 2003).

La American College of Obstetricians and Gynecologists publicó una opinión de la comisión en relación con la administración de progesterona para la prevención del parto prematuro, que indica la necesidad de contar con más información acerca de la modalidad de administración óptima (ACOG 2003).

Se necesita más información para evaluar frecuencia, modalidad y dosis óptimas de administración de progesterona.

Existen varios ensayos aleatorios que en la actualidad abordan la administración de progesterona para el parto prematuro (ISRCTN35782581: "Double blind randomised placebo controlled trial of progesterone for the prevention of preterm birth in twins" [Ensayo controlado con placebo aleatorio de doble ciego de progesterona para la prevención del nacimiento de gemelos prematuro]; NCT00086177: "Vaginal progesterone to reduce the risk of another preterm birth" [Progesterona por vía vaginal para la reducción del riesgo de otro parto prematuro]; ISRCTN20269066: "Australasian Collaborative Trial of Vaginal Progesterone Therapy" [Ensayo Colaborador de Australasia de tratamiento de Progesterona por vía Vaginal]).

ANEXO 1

HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS

ADMINISTRACIÓN DE PROGESTERONA VÍA VAGINAL COMO TERAPIA DE MANTENIMIENTO DESPUÉS DE LA TOCÓLISIS AGUDA

() GRUPO PROGESTERONA 100 MG

() GRUPO PROGESTERONA 200 MG

NOMBRE:

FECHA:

EXPEDIENTE:

TELÉFONO:

EDAD GESTACIONAL POR FUR y/o USG:

Índice tocolítico de Gruber-Baumgarten:

FACTOR	0	1	2	3	4
Actividad Uterina	-----	Irregular	Regular	-----	-----
Ruptura membranas	-----		Alta o sospecha	-----	Baja
Hemorragia	-----	Escasa/moderada	Severa	-----	-----
Dilatación cervical	-----	1	2	3	>-4

Gesta:

Para:

Abortos:

Cesárea:

PRUEBA DE FIBRONECTINA:

() POSITIVA

() NEGATIVA

AGENTE TOCOLÍTICO EMPLEADO:

TIEMPO DE TOCÓLISIS AGUDA:

FALLA AL TRATAMIENTO TOCOLÍTICO:

SI ()

NO ()

RESULTADOS PERINATALES

Peso:

Apgar:

Capurro:

Talla:

SA:

DÍAS DE ESTANCIA:

VÍA DE RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO:

EVENTOS ADVERSOS MATERNS

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

Administración de progesterona vía vaginal como terapia de mantenimiento después de la tocólisis aguda.

INVESTIGADOR:

Dra. Joana Verdín Valencia Residente de Ginecología y Obstetricia del Hospital Juárez de México.

OBJETIVOS Y ANTECEDENTES:

Este estudio es sobre la administración de progesterona por vía vaginal como terapia de mantenimiento después de la administración de medicamentos utilizados para detener el parto prematuro con esto disminuir la tasa de nacimientos prematuros.

Nuestro objetivo es evaluar los beneficios de la progesterona por vía vaginal en la prevención de parto prematuro.

PROCEDIMIENTOS:

Si consiento participar en el estudio sucederá lo siguiente:

- Responderé a preguntas sobre mis antecedentes médicos, durante aproximadamente 5 minutos.
- Se me otorgará una receta antes de mi alta que contenga la dosis, vía de administración y tiempo de duración del tratamiento con progesterona esto con el objetivo de que no se me presente parto prematuro.
- Se me llevará un seguimiento de mi embarazo hasta el nacimiento de mi bebe en la Consulta Externa y si lo requiero en el servicio de Urgencias Ginecología.

BENEFICIOS:

- No tendré ningún beneficio personal directo por mi participación en la investigación, más allá de una evaluación completa, cuidadosa de mi embarazo, así como seguimiento hasta el nacimiento de mí bebe.
- Si se demuestra que este medicamento es útil en la prevención de nacimiento prematuro después de haber tenido un internamiento por amenaza de parto prematuro, y si en un nuevo embarazo me sucediera lo mismo podría beneficiarme de los resultados de este trabajo.

RIESGOS:

La realización de este estudio no se acompaña de ningún riesgo para mí ni para mi bebe, algunos efectos secundarios que se reportan con la administración de la progesterona vía oral son náuseas, somnolencia, cefalea y alteración del hígado los cuales desaparecen con la suspensión del medicamento, sin embargo con la administración vaginal no se ha reportado ningún efecto adverso.

CONFIDENCIALIDAD:

Durante el seguimiento de mi embarazo se me explicará y comentará cualquier eventualidad y esto será confidencial y utilizado únicamente para efectos de la investigación.

PREGUNTAS:

Cualquier duda o pregunta que tenga será discutida con el investigador (Dra. Joana Verdín Valencia y/o Dra. Bernardet Orizaba Chavez) que se encontrará disponible en el Servicio de Ginecología y Obstetricia extensión 7414 o durante mi seguimiento en la consulta externa o en Urgencias por cualquier médico Ginecólogo.

DERECHOS DE ABANDONAR EL ESTUDIO:

Si acepto participar será de forma voluntaria y sin presiones. En caso de no aceptar esto no tendrá influencia en la calidad de mi atención en el Hospital, además de que puedo retirarme del estudio en el momento que lo desee sin ningún problema.

CONSENTIMIENTO:

Estoy enterada del estudio, sus características y acepto participar en él.

NOMBRE: _____ **FECHA:** _____

FIRMA DEL PACIENTE: _____

TESTIGO

NOMBRE: _____ **FIRMA:** _____

TESTIGO

NOMBRE: _____ **FIRMA:** _____

FIRMA DEL INVESTIGADOR: _____

BIBLIOGRAFÍA

1. Samuel Karchmer K y col OBSTETRICIA Y MEDICINA PERINATAL TEMAS SELECTOS, Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia A. C. 2006, 1ª edic, México.
2. Dodd JM, et. Al. ADMINISTRACIÓN PRENATAL DE PROGESTERONA PARA LA PREVENCIÓN DEL PARTO PREMATURO. Cochrane Review, 2008 número 2.
3. Lorenzo Osorno Covarrubias y col. FACTORES MATERNOS RELACIONADOS CON PREMATURIDAD. Ginecol Obstet Mex 2008; 76 (9): 526-36
4. Luis Alberto Villanueva Egan y col PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DEL PARTO PREMATURO. Ginecol Obstet Mex, 2008; 76 (9): 542-8
5. Resumen de artículos publicados EFICACIA DE LOS PROGESTÁGENOS EN LA PREVENCIÓN DE PARTO PRETÉRMINO. Ginecología y Obstetricia Clínica 2004; (5) (2): 112-118
6. THE CHANGING ROLE OF PROGESTERONE IN PRETERM LABOURT. BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynecology. March 2005, vol. 112, supplement 1, pp. 57-60
7. MECHANISMS OF PROGESTERONE ACTION IN INHIBITING PREMATURITY. The journal of maternal- fetal and Neonatal Medicine, December 2006; 19 (12) 763-772
8. PROGESTERONE TREATMENT TO PREVENT PRETERM BIRTH. REVIEW ARTICLE. Drugs 2004; 64
9. Fonseca, Eduardo B.; Celik, Ebru; Parra, Mauro y col. PROGESTERONE AND THE RISK OF PRETERM BIRTH AMONG WOMEN WITH A SHORT CERVIX. N England, Volume 357(5), 2 August 2007, pp 462-469
10. PROGESTERONE FOR THE PREVENTION OF PRETERM BIRTH. A SYSTEMATIC REVIEW. Obstet and Gynecology. Vol 112, No. 1, Julio 2008.
11. USE OF PROGESTERONE TO REDUCE PRETERM BIRTH. ACOG, Number 419, October 2008.
- 12.
13. Da Fonseca EB; Bittar RE, y col. 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 American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2003; 188 (2); 419-24.

14. Sedigheh Borna and Noshin Sahabi y col. PROGESTERONE FOR MAINTENANCE TOCOLYTIC THERAPY AFTER THREATENED PRETERM LABOUR: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. Aust New Z J Obstet Gynaecol 2008; 48:58-63.
15. AMY E. HEARNE, MD *and* DAVID A. NAGEY, MD, PhD, THERAPEUTIC AGENTS IN PRETERM LABOUR: TOCOLYTIC AGENTS. Clinical Obstetrics and Gynecology Volume 43, Number 4, pp 787–801, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Inc.
16. Lastra Escudero Lucio. El parto pretérmino como problema de Salud Pública. Perinat Reprod Hum 2001 15: 113-114.
17. INPER, Normas de Perinatología. Sección Obstetricia pp 111-113