



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

**TITULO**

**“EFICACIA DE PROGESTERONA VAGINAL VS PLACEBO COMO TERAPIA DE  
MANTENIMIENTO DESPUES DE TOCOLISIS AGUDA EN EMBARAZOS DE 20-36  
SEMANAS DE GESTACION”**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

**GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

P R E S E N T A:

**DR. MARCO ANTONIO CRUZ MACES**

**A S E S O R**

**DRA. BERNARDETT ORIZABA CHÁVEZ**

Médico adscrito al servicio de Ginecología y Obstetricia  
Hospital Juárez de México



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.

---

**DR. GUILLERMO HERNÁNDEZ VALENCIA**  
Jefe de la División de Enseñanza del  
Hospital Juárez de México

---

**DR. JUAN JIMENEZ HUERTA**  
Profesor Titular del Curso Universitario  
Del Hospital Juárez de México

---

**DRA. BERNARDETT ORIZABA CHAVEZ**  
Médico Materno Fetal  
Adscrita al Servicio de Ginecología y  
Obstetricia.  
Asesora de Tesis.

## **DEDICATORIA**

**A mi esposa y a mi hija por alentarme a ser mejor cada día y hacer de mí un mejor hombre y ser humano.**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por darme esta vida llena de logros y de amor.

A mi familia por todos los sacrificios que hicieron y que siguen haciendo, por darme la oportunidad de seguir mis sueños.

A mi esposa a quien amo y admiro, por ser un gran ser humano, que me ha mostrado que la vida a su lado es maravillosa.

A mi hija que inicia su vida y que me ha mostrado lo importancia de mi profesión como médico gineco-obstetra.

A los compañeros médicos residentes, que juntos en el camino aprendemos algo nuevo cada día.

A los médicos adscritos, a quienes los consideramos como nuestros maestros, gracias por sus enseñanzas y por la oportunidad de aprender.

## ÍNDICE

INTRODUCCION.....	04
DELIMITACION DEL PROBLEMA.....	19
OBJETIVO.....	19
HIPOTESIS.....	19
MATERIAL Y METODOS.....	20
TECNICA.....	24
METODOLOGIA.....	25
CONSIDERACIONES ETICAS.....	26
RESULTADOS.....	30
CONCLUSIONES.....	37
DISCUSION.....	38
ANEXOS.....	40

## RESUMEN

### INTRODUCCION

El parto pretérmino se define como la presencia de contracciones uterinas que producen modificaciones cervicales en un embarazo entre las 20 y 37 semanas de gestación.

La prematuridad es la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal en los países desarrollados y sub-desarrollados.

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.

El manejo tocolítico de mantenimiento es controvertido, posterior a un trabajo de parto pretérmino, el miometrio puede estar en un estado químico de estímulo y tener un umbral bajo de recurrencia.

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. Así como los efectos adversos de esta a largo plazo

### OBJETIVO

Fue comparar 2 esquemas de tratamiento ( progesterona vs placebo) como terapia de mantenimiento de parto pretermino posterior a tocólisis aguda y evaluar la evolución del embarazo, sus resultados perinatales y la presencia de efectos adversos de la terapéutica empleada.

### MATERIAL Y METODOS

Se diseñó un estudio prospectivo, comparativo doble ciego, se identificó a pacientes que cumplieron los criterios de ingreso, se recolectó la información en la hoja diseñada para ello y su posterior análisis en la base de datos SPSS 12.0. Se realizó un análisis parcial del estudio obteniendo resultados alentadores hacia el uso de progesterona.

## RESULTADOS

Se analizaron 66 pacientes divididas en 2 grupos para su estudio, para el grupo 1 (progesterona) una media de edad de 24.67 DE  $\pm$  5.62, para el grupo 2 (placebo) una media de edad de 24.52 DE  $\pm$  4.65.

Presentando además características muy similares en sus variables de ingreso como en el número de gestas, edad gestacional de ingreso al estudio, índice tocolítico de Gruber Baumgarte a su ingreso.

Los resultados que marcan una diferencia estadísticamente significativa ocurren en la recurrencia de parto pretermino siendo para el grupo placebo de 51.5% y para el de progesterona de 21.2% en el transcurso del estudio, de igual manera en la vía de resolución del embarazo la vía vaginal es mayor en el grupo progesterona con un 57.6% y para el grupo placebo lo fue la cesárea con una tasa de 60.6%. La valoración del CAPURRO también marco diferencias, presentando en embarazo menores de 37 semanas para el grupo 1 de 9.1% contra 48.5% para el grupo 2.

Finalmente el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales fué mayor en el grupo placebo 18.2% contra 3% del grupo progesterona y la prolongación del embarazo del grupo 1 (progesterona) fue mayor contra la del grupo 2 (placebo) 41.3 días Vs 30.4 días respectivamente.

## CONCLUSIONES

Se concluye que estudio presenta una distribución muy semejante en las variables de ingreso de ambos grupos lo que nos da la igualdad de circunstancias.

Que la evolución del embarazo evaluado por la recurrencia del parto pretermino fue mejor para el grupo de progesterona que para el del placebo.

La vía de resolución, de manera característica, tuvo tendencia la vaginal en grupo progesterona contra vía abdominal en placebo.

Tanto la edad menor de 37 semanas y como consecuencia mayor ingreso a la UCIN se presentaron en el grupo placebo Vs progesterona en el que fue menor

Se concluye que las dosis de 200 mg por día de progesterona vaginal brindan una mejor evolución del embarazo y resultados perinatales que la del grupo control.

Sin embargo considerando que el estudio continua y que estos son resultados preliminares, se recomienda la continuidad del estudio y un mayor número de pacientes para emitir recomendaciones finales.

1.- Datos del alumno	1.- Datos del alumno
Apellido paterno	Cruz
Apellido materno	Macés
Nombres	Marco Antonio
Teléfono	5514292055
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Especialidad de Ginecología y Obstetricia
No. de cuenta	507214410
2.- Datos del asesor	2.- Datos del asesor
Nombre	Bernardett
Apellido paterno	Orizaba
Apellido materno	Chávez
3.- Datos de la tesis	3.- Datos de la tesis
Título	“Eficacia de progesterona vaginal Vs placebo como terapia de mantenimiento después de tocólisis aguda en embarazos de 20-36 semanas de gestación”
No. de paginas	45
Año	2010

## INTRODUCCIÓN

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.<sup>1</sup>

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%.<sup>2</sup>

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.<sup>3</sup>

Su tasa aumentó 10 a 20% en los últimos años, incluso en los países desarrollados. Este incremento puede explicarse, en parte, por el aumento en el uso de la fertilización *in vitro*, de la edad materna, primiparidad y del parto electivo antes de término.<sup>3</sup>

Se desconoce cuál es su tasa en México, pues es un indicador que no se reporta oficialmente. Se conoce la que se reporta en instituciones y hospitales, que va de 3.4% en el Hospital Civil de Guadalajara<sup>4</sup> a 19% en el Instituto Nacional de Perinatología.<sup>3</sup>

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.<sup>17</sup>

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 prematurez.<sup>3</sup>

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.<sup>4</sup>

La situación es aún más grave en infantes con prematurez extrema (menos de 32 SDG), entre quienes una quinta parte no sobrevive el primer año y hasta el 60% de los sobrevivientes 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.<sup>3</sup>

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.<sup>4</sup>

La mayor frecuencia de enfermedades metabólicas, crónico-degenerativas y autoinmunes también se asocia 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.<sup>4</sup>

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 pretérmino. En el mejor de los casos, en aquellos lugares en que se cuenta con estos servicios, se presenta la situación de una infraestructura, equipamiento y material adecuados, pero con personal insuficiente en número o nivel de instrucción, o bien, la situación contraria.<sup>14</sup> 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.<sup>15</sup>

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 la 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 sobrevivencia del producto.<sup>15</sup>

Las causas de trabajo de parto pretérmino son múltiples, dentro de las que destacan:

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.<sup>2</sup>

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.<sup>3</sup>

Otros factores de riesgo: 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).<sup>3</sup>

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

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.<sup>14</sup>

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.<sup>14</sup>

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 lo suficiente para permitir la

administración de esteroides y la transferencia de la madre a un centro de atención de tercer nivel. <sup>14</sup>

La ruptura prematura de membranas y la morbilidad materna durante el embarazo fueron los factores que más influyeron en la prematuridad. <sup>3</sup>

Cuadro 1. Influencia de la edad gestacional en la mortalidad neonatal

Edad gestacional al nacimiento	Porcentaje por 1,000 recién nacidos vivos
<i>37-41 semanas</i>	<i>7.0</i>
<i>32-36 semanas</i>	<i>2.5</i>
<i>Menos de 32 semanas</i>	<i>37.9</i>

El parto prematuro es resultado de un trabajo de parto espontáneo en casi 50% de los casos, ocurre después de la rotura prematura de membranas en 30%, y es iatrogénico (por complicaciones maternas o fetales) en el 20% restante.

El estado que precede al parto prematuro es la amenaza de trabajo de parto prematuro, que en Estados Unidos representa el diagnóstico que más a menudo conduce a hospitalización durante el embarazo. <sup>4</sup>

El estudio *Pregnancy, Infection, and Nutrition* (PIN), diseñado para establecer los condicionantes del parto prematuro, identificó que su antecedente (RM: 2.6; IC 95%, 1.7-3.8), el informe materno de infección de transmisión sexual antes de las 24 semanas de embarazo (RM: 1.6; IC 95%, 1.0-2.3) y de vaginosis bacteriana (RM: 1.8; IC 95%, 1.3-2.6) se relacionaron significativamente con admisión por amenaza de parto prematuro en cualquier momento del embarazo. El antecedente de parto prematuro es un factor pronóstico de amenaza de este tipo de parto entre las 24 y 36 semanas de embarazo.

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

## 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 útero-inhibición a 7 días con terapia a beta miméticos:

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 útero-inhibidor 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. <sup>1</sup>

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. <sup>2</sup>

A suficientes niveles en el miometrio la progesterona es capaz de bloquear el efecto oxitócico de la Prostaglandina F<sub>2</sub> α y de bloquear la estimulación 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

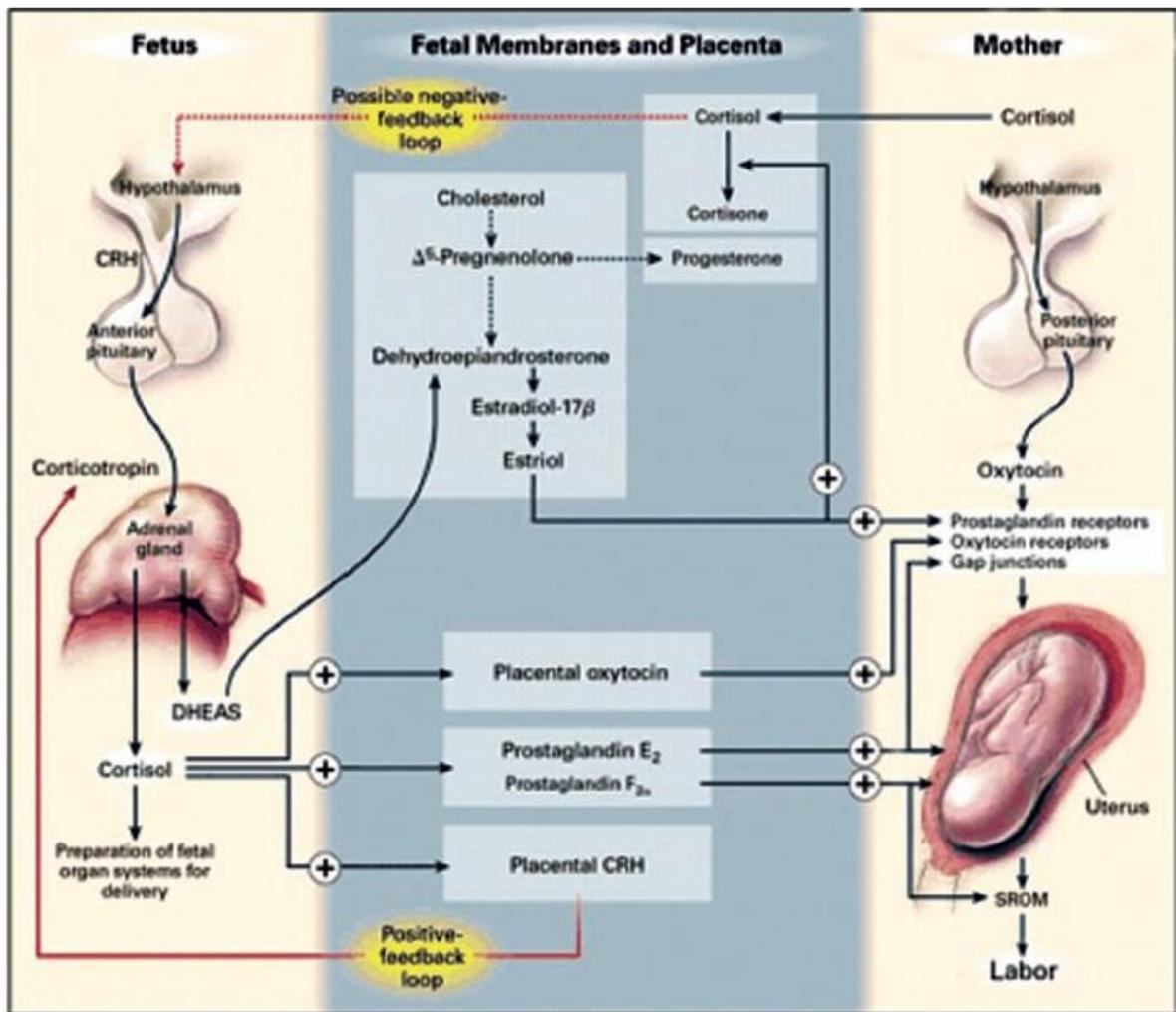
oxitocina y la modificación de la organización ultraestructural del miometrio para inhibir la formación de unión gap intercelulares capaces de propagar estímulos eléctricos y, por tanto, generar contracciones musculares coordinadas.<sup>7</sup>

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 músculo liso en el útero (Astle 2003; Grazzini 1998).<sup>2</sup>

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; López-Bernal 2003; Pieber 2001; Smith 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).<sup>2</sup>

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  $\beta$  agonistas. La disminución en la concentración de progesterona en los receptores de oxitocina miometriales que contrarrestan los efectos de los estrógenos.<sup>6</sup>

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.<sup>7</sup>



El potencial efecto tocolítico de la progesterona y su uso en la prevención del parto pretérmino surgió ya como teoría en los años 60's.<sup>5</sup>

Existen informes recientes en la bibliografía que favorecen el uso de progesterona para la reducción del riesgo del parto prematuro (de Fonseca 2003; Meis 2003), y que renuevan el interés que se inició en la década de los 60's (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.<sup>9</sup>

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.<sup>2</sup>

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.<sup>6</sup>

Los beneficios del tratamiento con progesterona en mujeres con parto pretérmino activo no han sido demostrados. 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.<sup>14</sup>

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.<sup>7</sup>

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

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

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.<sup>9</sup>

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).<sup>9</sup>

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.<sup>9</sup>

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 aleatorizadas después del uso agudo de tocólisis para detener la actividad uterina.<sup>10</sup>

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. 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.).<sup>10</sup>

En un 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%).

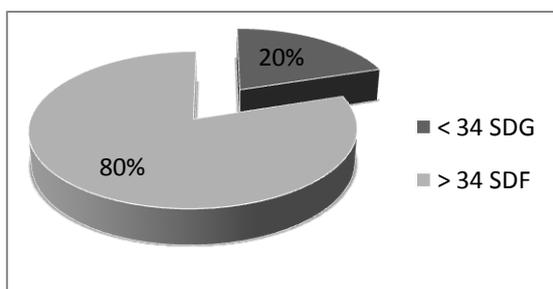
Los resultados de este estudio y del estudio de la NICHD (Institute of Child Health and Human Development) soportan la hipótesis de que los suplementos de progesterona reducen el nacimiento pretérmino en mujeres con riesgo de nacimiento pretérmino o con antecedente de un nacimiento pretérmino previo.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

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

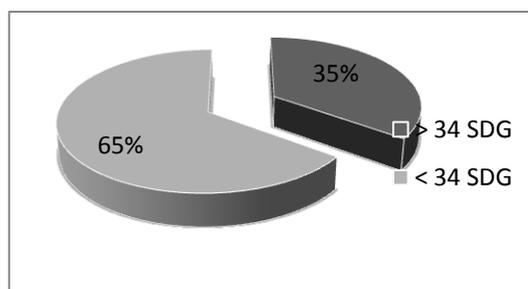
GESTACIÓN			GRUPO PLACEBO (N=153)	GRUPO PROGESTERONA (N=306)	RR	IC	P
Menos de 37 semanas			54.9%	36.3%	0.66	0.54-0.81	.001
Menos de 35 semanas			30.7%	20.6%	0.67	0.48-0.93	.0165
Menos de 32 semanas			19.6%	11.4%	0.58	0.37-0.91	.0180

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 perlas vaginales reduciendo la incidencia de parto pretérmino espontáneo en mujeres con alto riesgo, un estudio aleatorizado controlado con placebo doble ciego, de Meins del 2003 encontraron:



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



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

**Tabla II. Incidencia de nacimiento pretérmino**

	<b>Placebo (n=70)</b>	<b>Progesterona (n=72)</b>	<b>Valor P</b>
< 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 conocido, sin embargo, su utilidad clínica fue demostrada 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, lo cual 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.<sup>12</sup>

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.

Un ensayo evaluó 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. 37 mujeres recibieron progesterona vaginal, mientras que 33 estaban sin tratar. Las características basales fueron similares en los 2 grupos, 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%)<sup>7</sup>

Como justificación para las gestantes que experimentaron mejoría clínica a pesar de recibir una dosis de placebo, el reposo posee efecto tocolítico en aproximadamente un 50% de las gestantes con alto riesgo de parto pretérmino al disminuir la estimulación adrenérgica y la producción adrenal de glucocorticoides y dehidroepiandrosterona, hormonas cuya producción aumentan con el estrés y que inhiben la síntesis de progesterona en placenta y membranas fetales.

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 perlas 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.<sup>13</sup>

La administración de progesterona vía vaginal se ha estudiado en mayor medida en los últimos 5 años en 4 estudios principales.

En el primero, 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) una perla diaria que contenía 100 mg de progesterona, o placebo una equiparación a partir de las 25-26 semanas de gestación.

La diferencia en las respectivas tasas de nacimiento antes de las 34 semanas fue aún más pronunciada, 19% frente al 3%. 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.<sup>13</sup>

El siguiente estudio revisado (diciembre de 2007; 62:769) 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 administró diario por las noches 200 mg vía vaginal de progesterona o placebo.

Esto también fue un estudio positivo, el nacimiento antes de las 34 semanas de gestación, 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.<sup>13</sup>

El segundo estudio de 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.<sup>12</sup>

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  $\alpha$ -hidroxiprogesterona fueron eficaces en la reducción de la tasa de nacimientos prematuros.<sup>12</sup>

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.<sup>13</sup>

## **Delimitación del problema**

La prematuridad es la principal causa de morbi-mortalidad neonatal y de la infancia en la mayoría de los países, incluso desarrollados. El papel de la progesterona en el mantenimiento de la quiescencia uterina aun no está bien dilucidado y aún no se cuenta con ensayos clínicos controlados que avalen su papel en el tratamiento de mantenimiento de parto pretermino.

## **Pregunta de investigación**

¿Es eficaz el tratamiento de mantenimiento con progesterona vaginal para prolongar el embarazo, posterior a la tocólisis aguda?

## **Objetivo General**

Identificar la eficacia y efectos adversos de la progesterona por vía vaginal en el tratamiento de mantenimiento posterior a la aplicación de tocólisis aguda.

## **Objetivos específicos:**

- Evaluar los resultados perinatales después del tratamiento de mantenimiento con 200 mg de progesterona vía vaginal y en el grupo de placebo posterior a la tocólisis aguda.
- Conocer la incidencia de nacimiento pretérmino en el grupo de progesterona vía vaginal con 200 mg y en el grupo de placebo.
- Determinar el índice de Gruber – Baumgarten y la incidencia de nacimiento.
- Determinar la recurrencia de parto pretermino durante el tratamiento.

## **Hipótesis**

La progesterona es un tratamiento eficaz de mantenimiento, posterior a tocólisis aguda vs placebo para prolongar el embarazo a término, mejorando los resultados perinatales y la recurrencia de parto pretermino.

## Tamaño de la muestra

El calculo de la muestra fue tomada con un nivel de confianza del 95% una potencia estadística del 80% y como valores de referencia para P1 y P2 se tomaron de un estudio previo realizado mediante la siguiente fórmula: P1= 19% y P2= 3%. Más 10% de pérdida.

Por lo tanto: n= 59 por grupo + 10% de perdida = 64 pacientes por grupo.

Lo anterior obtenido por la formula de comprobación de tesis descrita abajo.

$$n_0 = \frac{(Z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)})^2}{(p_1 - p_2)^2} \quad p = \frac{|p_1 - p_2|}{2}$$

## Diseño del estudio:

Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.

## Material y métodos:

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 36 semanas que hayan recibido terapia tocolítica con cualquier agente tocolítico en el servicio; de septiembre 2009 a junio del 2010 las cuales se seleccionaran en dos grupos asignados de manera aleatoria posterior al tratamiento de tocólisis aguda r en donde a un grupo se les administrara 200 mg de progesterona micronizada vía vaginal diaria todas las noches y al otro la administración de placebo ( vitamina E) también por vía vaginal con el mismo esquema de la progesterona.

## Criterios de inclusión:

- Pacientes embarazadas de 20 a 36 semanas de gestación obtenido por amenorrea; USG de primer trimestre o 2 del segundo trimestre que coincidan.
- Que hayan recibido terapia tocolítica (cualesquiera) en el servicio.
- Que sean embarazos únicos.
- Membranas amnióticas intactas.
- Que firmen consentimiento informado

### **Criterios de no inclusión:**

- Pacientes embarazadas de 20 a 36 semanas con enfermedad hepática.
- Pacientes con embarazos múltiples.
- Pacientes que tengan cerclajes cervicales en el presente embarazo.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con muerte fetal intrauterina.
- Pacientes que se pierda el seguimiento en más de 2 citas continuas.
- Pacientes que suspendan el tratamiento.

### **Criterios de eliminación:**

- Retiro del estudio.

## **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:** Cualitativa 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:** Cuantitativa continua

**Nivel de medición:** Semanas y días.

## INDICE DE GRUBER-BAUMGARTEN

**Definición conceptual:** Escala operacional para determinar la probabilidad de uteroinhibición en pacientes que presentan amenaza de parto pretermino, dándose una puntuación correspondiente al porcentaje de éxito.

**Definición operacional:** Escala de puntuación para determinar las probabilidades de éxito en porcentaje de la útero-inhibición

**Tipo de variable:** cuantitativa discreta

**Nivel de medición:** puntos.

## RESULTADOS PERINATALES:

### APGAR

**Definición conceptual:** Es un puntaje rápido que se realiza al primer y 5 minutos posterior al nacimiento, manejando escala numérica del 1 al 10 y siendo esta proporcional al bienestar fetal.

**Definición operacional:** Escala de puntaje para determinar bienestar fetal.

**Tipo de variable:** cuantitativa discreta

**Nivel de medición:** números del 1 al 10.

### PESO AL NACIMIENTO

**Definición conceptual:** Es el valor en gramos que se le da al peso corporal del recién nacido.

**Definición operacional:** Peso en gramos del recién nacido.

**Tipo de variable:** Cuantitativa discreta

**Nivel de medición:** Gramos.



## **Técnica:**

Las pacientes embarazadas de 20 a 36 semanas por amenorrea o ultrasonido a las cuales se les haya administrado terapia tocolítica por parto pretermino con cualquier agente tocolítico en el servicio Ginecología las cuales se dividirán en dos grupos designados de manera aleatoria posterior al tratamiento de tocólisis aguda uno con progesterona vía vaginal 200 mg diarios por las noches hasta el momento del nacimiento aunque éste sea pretérmino y otro grupo se les administraran Placebo ( vitamina E ) vía vaginal diario por las noches 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.

## **TÉCNICAS (exploración, quirúrgicas, etc.)**

- Historia Clínica y Exploración Física General
- Registro de contracciones uterinas por palpación o con toco-dinamómetro.
- Especuloscopia
- Exploración digital
- Establecimiento del índice de Gruber Baumgarten
- Tocólisis con medicamento cualesquiera
- Verificar criterios de inclusión.
- Iniciar tratamiento
- Seguimiento cada 2 semanas x la consulta externa para valoración obstétrica, seguimiento y apego al tratamiento.

## **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 de 36.6 SDG o hasta el nacimiento aunque este sea pretérmino y administrar a otro grupo placebo también por vía vaginal diario por las noches después de la tocólisis aguda como terapia de mantenimiento hasta la semana 36.6 de edad gestacional o hasta el momento del nacimiento aunque este sea prematuro.

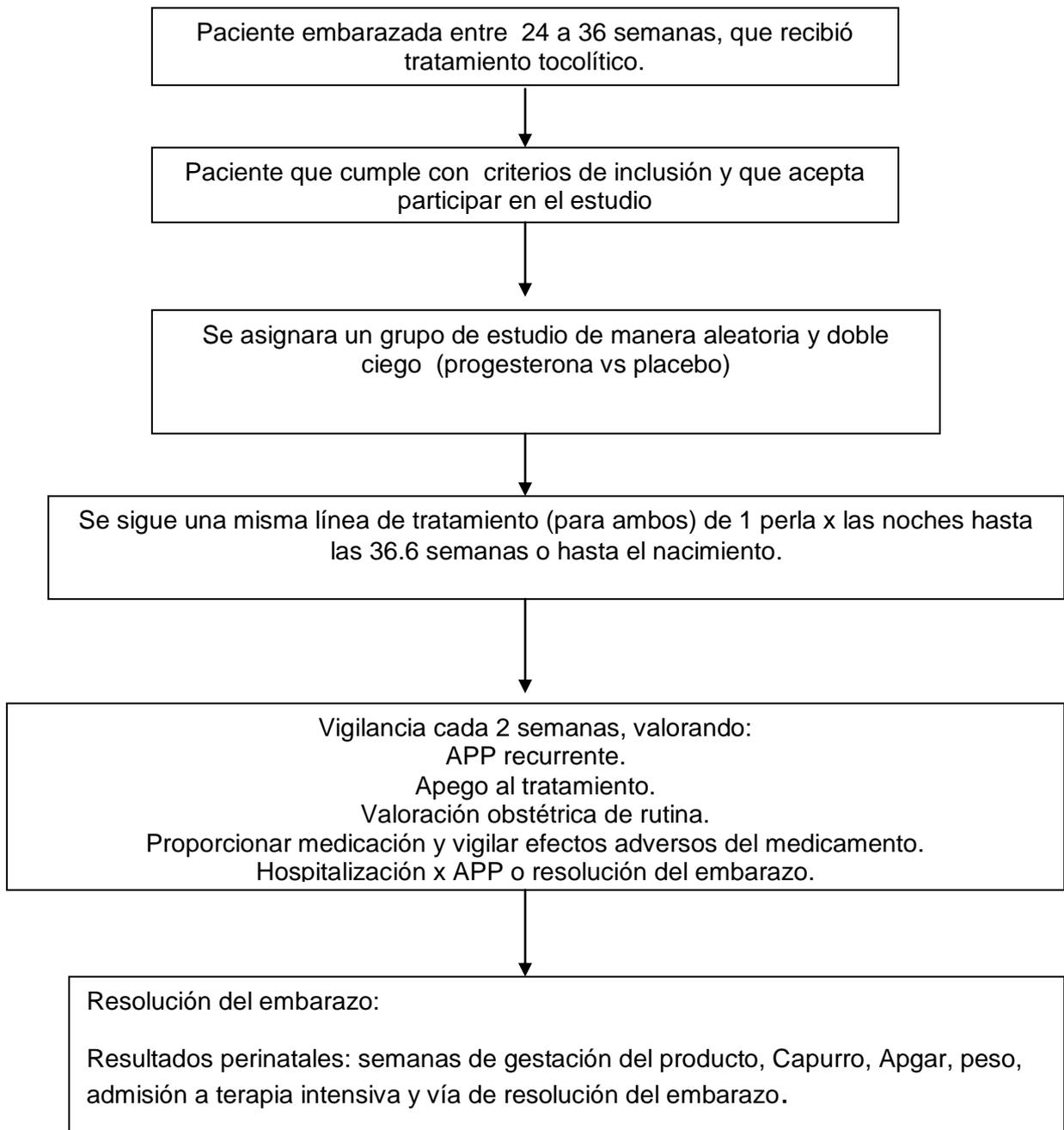
## ESTUDIOS DE LABORATORIO Y/O GABINETE

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

## ESTUDIOS ESPECIALES

No requiere.

### Metodología (Diagrama de Flujo)



## PRUEBA (S) ESTADÍSTICAS:

Para el análisis estadístico se utilizará X<sup>2</sup> para las variables cualitativas y T de Student para variables cuantitativas.

## CONSIDERACIÓN ÉTICA:

Al tratarse de un estudio Doble ciego, se requiere carta de consentimiento informado. Además de acuerdo con la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud, y su reglamento (artículo 17), se considera una investigación sin riesgo.

La propuesta y la ejecución del presente estudio, no viola la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud.

No viola ninguno de los principios básicos para la investigación en seres humanos, establecidos por la declaración de la Asamblea Mundial del Tratado de Helsinki, Finlandia, ni sus revisiones de Tokio, Hong-Kong, Venecia y Edimburgo.

Investigación con riesgo mayor al mínimo, el cual será minimizado tomando las siguientes medidas:

1.-Vigilancia estrecha cada 2 semanas por la consulta externa valorando:

- Apego al tratamiento.
- Recurrencia de parto pretermino.
- Proporcionar el medicamento correspondiente.
- Vigilancia de efectos adversos del medicamento.
- Hospitalización en caso de recurrencia o bien para resolución del embarazo.

2.-Valoracion en urgencias ginecológicas las veces necesarias.

3.-Hospitalizacion para la resolución del embarazo independientemente de las semanas de gestación.

4.- Dudas acerca del manejo consultar al Dr. Marco Antonio Cruz Macés  
Tel. 0445514292055.

Dra. Bernardett Orizaba Chavez. Tel. 57477560 Ext. 7256, 7450, 7442.

## **Costo del Proyecto: Presupuesto y financiamiento**

Costo anual estimado: 3,000 Pesos

Personal directo: 0 pesos

Personal asesor: 0 pesos

Personal externo: 0 pesos

Equipo y maquinaria: 0 pesos

Sustancias y materiales: Obtenido por donación

Instalaciones especiales: 0 pesos

Papelería específica: 500 pesos

Procedimientos de impresión de datos: 1,500 pesos

Capacitación: 0 pesos

## RESULTADOS

Este estudio fue realizado en el Hospital Juárez de México de Septiembre de 2009 a Junio de 2010, al momento no se ha concluido la captación de las pacientes; por lo que realizaremos un análisis parcial de los resultados de nuestra investigación.

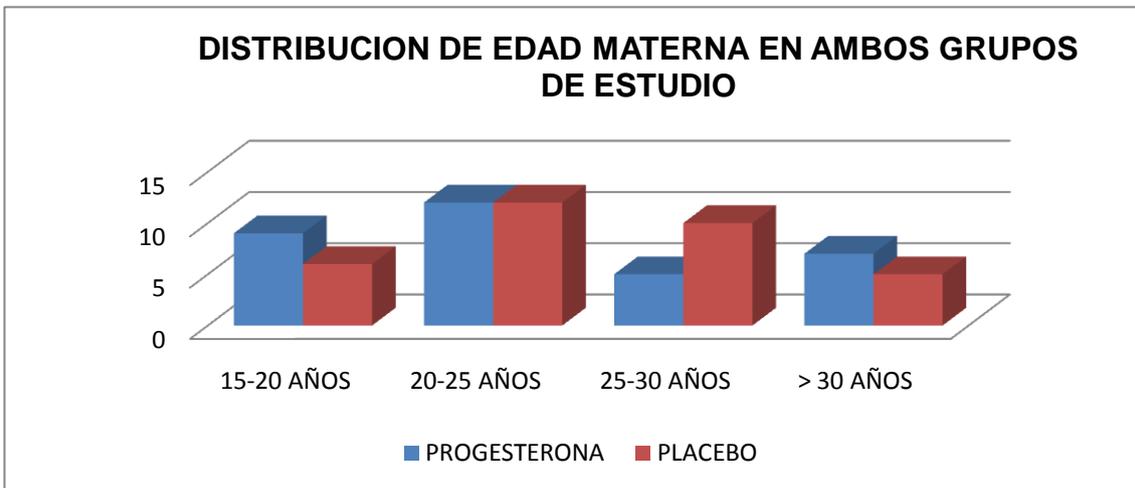
Se han analizado 92 pacientes con el diagnóstico de parto pretermino, 14 pacientes no fueron incluidas por presentar ruptura prematura de membranas y nacimiento prematuro terapéutico por causas fetales y/o maternas, así como 12 excluidas del estudio por no continuar su atención en el hospital.

Un total de 66 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y seguimiento del estudio; asignándose en 2 grupos conforme a su ingreso a hospitalización con números 1 y 2 para el grupo progesterona y placebo respectivamente, lo anterior después del uso agudo de tocólisis obteniendo:

En el grupo 1 conformado por 33 pacientes a las cuales se les administro 200 mg de progesterona vía vaginal como terapia de mantenimiento después de la tocólisis aguda hasta las 37 semanas de gestación o hasta el momento del nacimiento.

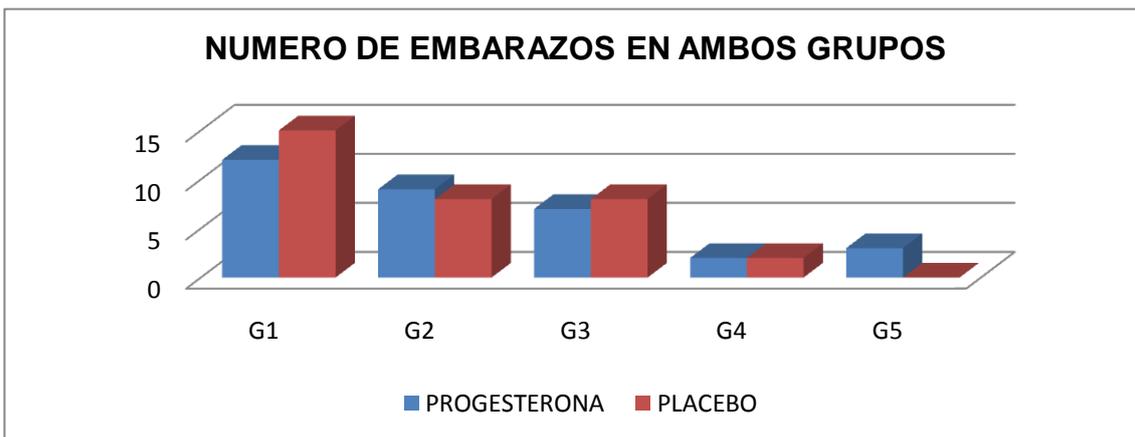
El grupo 2 formado igualmente por 33 pacientes a las cuales se les administro vitamina E como placebo por vía vaginal, se dio el mismo manejo que al grupo 1 administrándose 1 capsula por las noches hasta las 37 semanas o hasta la finalización del embarazo.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS-12. Los grupos han presentado las siguientes características: Las pacientes del grupo de progesterona tuvieron una media de edad de 24.67 DE  $\pm$  5.62, con una mínima de 17 máxima de 38. En el grupo de placebo se presentó una media de edad de 24.52 DE  $\pm$  4.65 con una mínima de 17 y una máxima de 35, observando una distribución uniforme en ambos grupos, representado en la grafica 1.



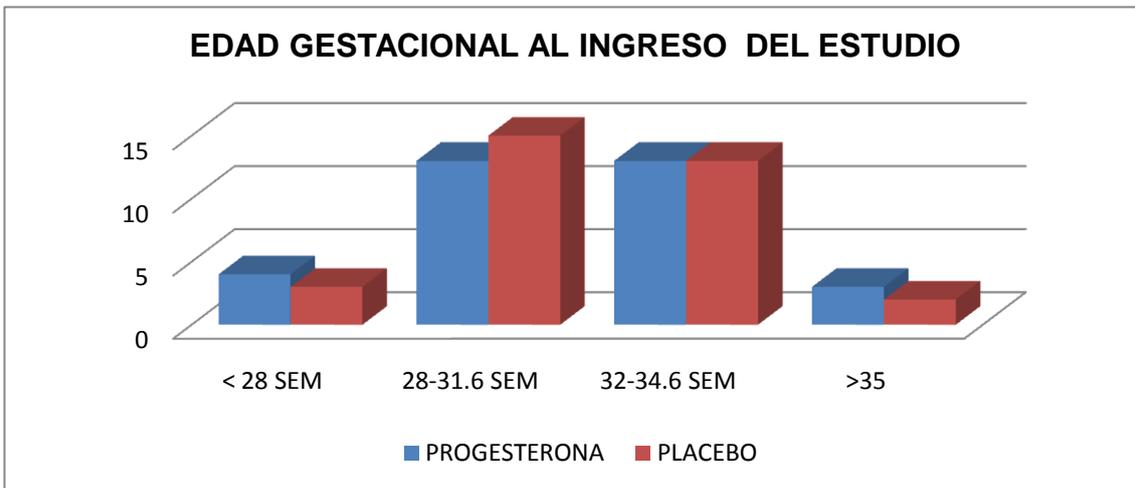
Gráfica 1

El número de embarazos también se evaluó en ambos grupos, presentando las siguientes características: Grupo de progesterona 12 pacientes (36.4%) fueron primigestas, 9 (27.3%) secundigestas, 7(21.2%) tercera gesta, 2 (6.1%) cuarta gesta y 3(9.1%) quinta gesta. Esta distribución fue similar en el grupo de placebo presentando 15 (45.5%) primer embarazo, 8 (24.2%) segundo embarazo 8 (24.1%) tercer embarazo y 2 (6.1%) cuarto embarazo. (Ver gráfica 2)



Gráfica 2

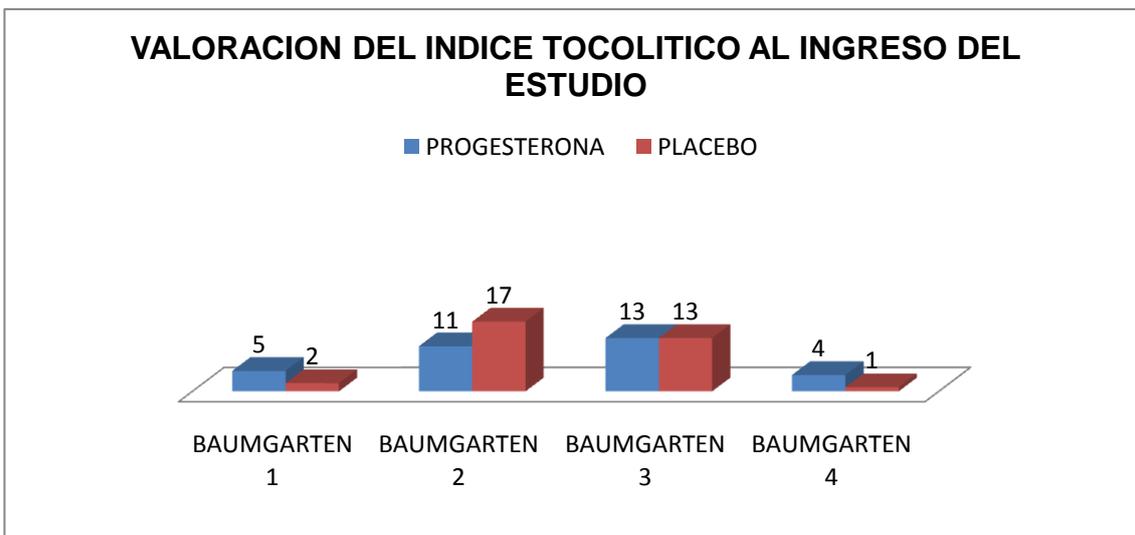
La distribución de ambos grupos por edad gestacional a su ingreso fue muy similar tanto en el grupo de progesterona, presentando una media de edad gestacional de 32.4 DE  $\pm$  2.5, con la siguiente distribución: embarazos menores de 28 SDG 4 (12.1%); 28-31.6 SDG 13 (39.4%); 32-34.6 SDG 13 (39.4%) y mayores de 35 SDG 3 (9.1%). En el grupo placebo una media de 31.6 DE  $\pm$  2.5 distribuidos en embarazos menores de 28 SDG 3 (9.1%) de 28-31.6 SDG 15 (45.5%), de 32-34.6 SDG 13 (39.4%) y mayores de 35 SDG 2 (6.1%) como se observa en la gráfica 3.



Gráfica 3

El índice tocolítico o de útero-inhibición al ingreso de las pacientes presentó una distribución similar en ambos grupos denotando las mismas posibilidades para útero-inhibición del parto pretermino en ambos grupos con una media de calificación en el grupo de progesterona de 2 en ambos grupos.

La distribución del índice desglosado fue el siguiente: grupo de progesterona 5 (15.2%) con 1 punto, 11 (33.3%) con 2 puntos, 13 (39.4%) 3 puntos y 4 (12.1%) con 4 puntos. Grupo de placebo 2 (6.1%) con 1 punto, 17 (51.5%) con 2 puntos, 13 (39.4%) con 3 puntos y 1 (3.0%) con 4 puntos. (Ver gráfica 4)

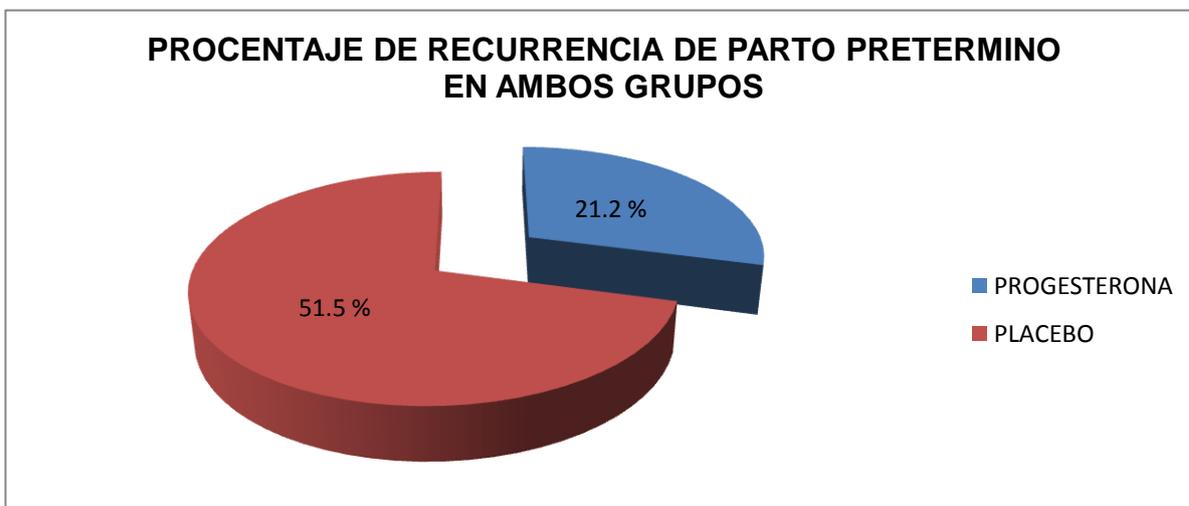


Gráfica 4

La evaluación del estudio consideró también a 2 factores muy importantes en la presencia y recurrencia de parto pretermino, siendo la presencia de cervicovaginitis y el antecedente parto pretermino anterior, encontrándose para el primero una

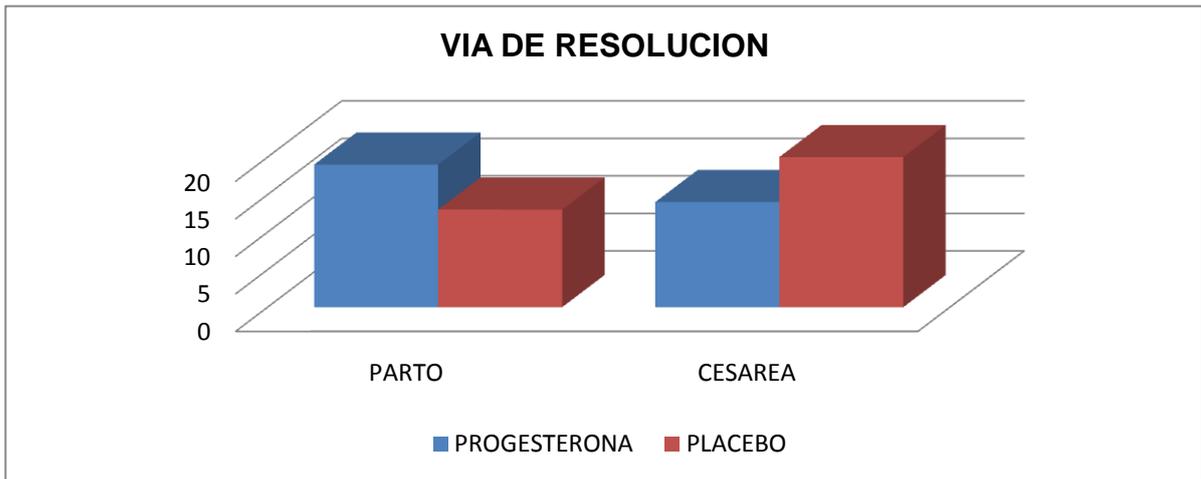
frecuencia de 75.8% en el grupo de progesterona y 66.7% en el del placebo, realizado de manera clínica al ingreso de la paciente. En el caso del antecedente de parto pretermino anterior se presentó en 21.1% de los casos, no encontrando diferencia estadística.

Los resultados de acuerdo al grupo, iniciaron valorando la recurrencia del parto pretermino denominando a esta a la presencia de contracciones uterinas y de cambios cervicales posterior a una semana de tocólisis aguda intrahospitalaria valorada con la escala de Gruber-Baumgarten, lo anterior se realizó en su primera cita por la consulta externa; encontrando así una recurrencia del 21.2% en el grupo de progesterona y de 51.5% en el grupo placebo lo que hace evidente una mejor evolución en el grupo de tratamiento con la aplicación de progesterona 200 mg vía vaginal. Se contempla la recurrencia de parto pretermino en la 1ª semana posterior a la tocólisis aguda, presentando una mayor recurrencia en el grupo de placebo vs progesterona. (Ver gráfica 5)



Gráfica 5

La evaluación de las variables al término del embarazo contempló la vía de resolución encontrándose para el grupo de progesterona 57.6% (19) nacimientos por vía vaginal y 42.4% (14) cesáreas y para el grupo placebo 39.4% (13) vía vaginal y 60.6% (20) cesáreas, por lo que el índice de nacimientos vía vaginal Vs cesárea para el grupo progesterona fue de 1.3 veces mayor y en el grupo placebo fue de 1.5 veces mayor para la cesárea. (Ver gráfica 6)



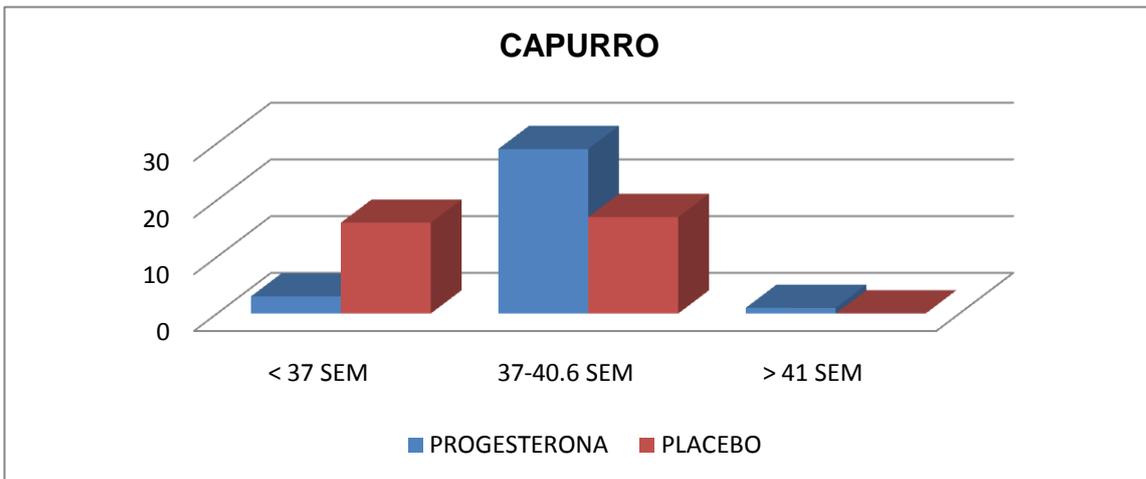
Gráfica 6

Los parámetros estudiados en la evaluación del recién nacido fueron: APGAR al minuto de nacimiento, PESO, CAPURRO e ingreso a UCIN.

Encontrándose para la calificación de APGAR al minuto en el grupo progesterona las siguientes frecuencias: APGAR 6: 3% (1); APGAR 7: 5 (15.2%) y APGAR 8: 27 (81.8%). En el grupo placebo una calificación de APGAR 7: 5 (15.2%) y APGAR 8 28 (84.8%), lo que no demostró diferencias importantes en ambos grupos.

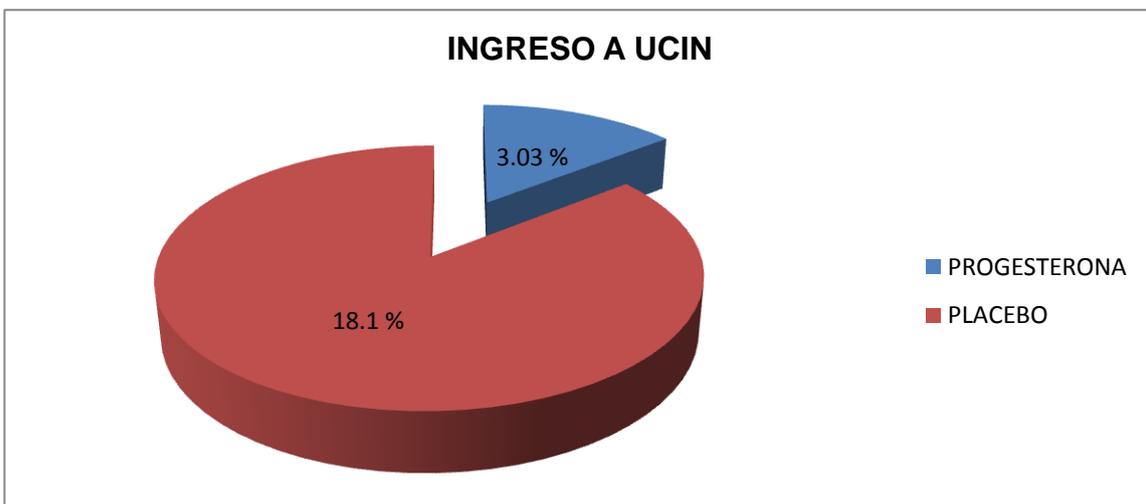
La variación en el PESO de los recién nacidos tampoco representó una diferencia significativa encontrando para el grupo placebo un peso mínimo de 1680 grs y un máximo de 3370 grs, con una media de 2831 DE  $\pm$  428 grs. Para el grupo de progesterona un mínimo de 1650 grs un máximo de 3560 grs y una media de peso de 2952 DE  $\pm$  414 grs.

La valoración del CAPURRO en ambos grupos representado en la gráfica, muestra un mayor número de recién nacidos menores de 37 SDG para el grupo de placebo lo que corresponde a 48.5% (16) y de 37 a 40.6 SDG 51.5% (17). No así para el grupo de progesterona en el que se encontró un 9.1% (3) para recién nacidos menores de 37 SDG, de 87.9% (29) a recién nacidos de 37 a 40.6 SDG y 3% (1) a mayores de 41 SDG.



Gráfica 7

El ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) se observó mayor ingreso por recién nacidos del grupo de placebo con respecto al grupo de progesterona con una frecuencia de 18.2% (6) vs 3% (1) respectivamente. (Ver grafica 8)



Gráfica 8

En cuanto a los días de prolongación del embarazo en el grupo de progesterona fue de 1364 días con un promedio de 41.3 días y en el grupo placebo de 1008 días con un promedio de 30.4 días. Marcando una diferencia en la evolución y mejor pronóstico del embarazo y mas cercano a termino en el grupo de progesterona.

Por ultimo, cabe hacer mención que no se presentaron efectos adversos con el uso los medicamentos utilizados en el presente estudio.

## CONCLUSIONES

Considerando los objetivos específicos planteados desde el marco teórico podemos concluir lo siguiente:

Las características de los parámetros de ingreso en ambos grupos fueron muy similares, formando por lo tanto 2 grupos muy homogéneos a su ingreso y haciendo que la estadística obtenida no contara con sesgos de importancia gracias a su distribución.

Se observó una mayor recurrencia de parto pretermino en el grupo placebo, demostrando una mejor evolución del embarazo en el grupo de progesterona, lo que traduce menor reingreso a las unidades hospitalarias además de los gastos que esto implica.

La vía de resolución del embarazo más frecuente fue la vía abdominal en el grupo placebo y la vía vaginal en el grupo de progesterona.

En la valoración del recién nacido también se observaron diferencias estadísticamente significativas, pese a que no se completo la muestra, observándose un mayor número de recién nacidos menores de 37 semanas en el grupo de placebo.

Se observó un mayor ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) 6 (18.2) ingresos en el grupo de placebo y solo 1 (3%) del grupo progesterona.

La prolongación de embarazo en el grupo de progesterona fue mayor contra el grupo control.

Se observó una mejor evolución y desenlace del embarazo que curso con parto pretermino y que posterior a la tocólisis aguda se proporcionó dosis diaria de progesterona 200 mg por vía vaginal al compararlo con un grupo control de placebo (vitamina E) en el cual no se vieron esos beneficios.

La progesterona a dosis de 200 mg por día marca una diferencia en la evolución del parto pretermino gracias a su bajo costo, fácil de administrar y sus beneficios para la salud de nuestras pacientes superan los riesgos.

## DISCUSION

Existe escasa información sobre las medidas de resultado materno después del tratamiento de progesterona prenatal, como también lo es la información sobre los efectos secundarios del mismo, las preferencias de la modalidad de administración y la satisfacción para la atención. Se necesita más información sobre estos temas importantes con impacto sobre la morbilidad perinatal. (Greene 2003; Lams 2003)

La American College of Obstetricians and Gynecologists publicó una opinión de la comisión en relación a 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) por lo que son muy importantes los protocolos que puedan desarrollarse para obtener mayor experiencia en sus resultados.

Existen varios ensayos aleatorios en que abordan la administración de progesterona para el parto pretermino con resultados igualmente favorables como los citados en la bibliografía : 2 y 12

La vía de resolución más frecuente fue la abdominal, que puede explicarse en parte a la edad gestacional presentada en el grupo placebo al momento de la resolución ya que a menor edad gestacional mayor índice de cesáreas, por lo que podemos concluir que el uso de progesterona reduce la tasa de cesáreas en las pacientes con parto pretermino.

Los resultados obtenidos en este estudio al compararlos con otros similares reportados en la literatura, marcan resultados similares en la edad gestacional al nacimiento, como en los estudios de Fonseca y Cols en el 2003 (9) en donde reportan una incidencia de nacimientos menores de 34 semanas de 34.4% para el grupo placebo y un 19.2% para el grupo progesterona, semejantes a los obtenidos en nuestro estudio observando un 48.5% de nacimientos menores de 37 semanas para el grupo placebo y de 9.1% para el grupo de progesterona; no así en los reportados por NICHD (Institute of child Health and Human Development) en menores de 37 semanas 36.3% en el grupo progesterona y 54.9% del grupo

placebo, al igual que en el estudio de Meins en el 2003 donde reportan un 20% de nacimientos menores de 34 semanas del grupo progesterona y de un 35% en el grupo placebo. Igualmente no reportan efectos adversos con el uso de la progesterona al igual que en nuestro estudio.

Los resultados marcados en el estudio de Meins 2003 la prolongación del embarazo fue de 31.1 días para el grupo progesterona y 24.5 días para el placebo similares a los obtenidos en nuestro estudio donde se prolongaron 41.3 días para progesterona y 30.4 días para placebo, en promedio 6.6 días para el grupo de estudio de Meins y de 10.9 días en nuestro estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la recurrencia de parto pretermino al igual que la admisión a UCIN contrario a nuestros resultados donde si se observa una diferencia estadística importante tanto del ingreso a la UCIN en un 18.1% del grupo placebo Vs 3.03% del grupo progesterona como de la recurrencia de parto pretermino con un 51.5% del grupo placebo y un 21.2% del grupo de progesterona.

Estudios como el de Borna y Cols (13) donde mencionan la prolongación del embarazo hasta por 2 semanas en el grupo de progesterona y de un aumento en el peso de los recién nacido de hasta 500 grs difiere de nuestro estudio donde no se observa diferencias significativas en el peso del recién nacido.

La tasa de nacimientos prematuros registrados en el Hospital Juárez de México en 2008 fue de 14.7% mayor de lo reportado en literatura mundial; esto nos marca la importancia que tiene la investigación realizada, esto con el afán de disminuir la tasa de partos pretermino y como consecuencia mejorar las condiciones prenatales del parto pretermino, los costos y las complicaciones que de este se desencadenan.

Los resultados encontrados en este estudio son alentadores al uso de progesterona como tratamiento de sostén posterior a tocólisis aguda ya que mejora la evolución del embarazo disminuyendo recurrencias y mejorando los resultados perinatales en base a la prolongación del embarazo, esto puede explicarse por la acción farmacológica local de la progesterona, sobre la quiescencia uterina como lo refiere

la literatura, sin embargo dado que no se alcanzó el número de muestra propuesta en el estudio no se pueden emitir un juicio final y anotar recomendaciones en cuanto a la terapéutica empleada.

Se recomienda la continuidad del estudio ya que los resultados encontrados son un panorama favorable hacia el uso de progesterona, de tal modo que sea en adelante un tratamiento confiable para este uso y se abatan los resultados perinatales adversos observados como consecuencia de partos preterminos.

## ANEXOS

### HOJA DE CAPTURA DE DATOS

GRUPO: \_\_\_\_\_ FECHA \_\_\_\_\_ EXPEDIENTE: \_\_\_\_\_

NOMBRE: \_\_\_\_\_ TELEFONO: \_\_\_\_\_

EDAD GESTACIONAL POR FUR y/o USG: \_\_\_\_\_ EDAD MATERNA: \_\_\_\_\_

#### 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: \_\_\_\_\_

Parto pretermino anterior: (SI) (NO)

EVENTOS ADVERSOS MATERNOS SECUNDARIOS A LA APLICACIÓN DEL MEDICAMENTO: (SI) (NO)

CUALES? \_\_\_\_\_

RECURRENCIA DE LA AMENAZA DE PARTO PRETERMINO DURANTE LA FASE DE TRATAMIENTO SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO DE CERVICOVAGINITIS LOCAL APLICADO DURANTE EL TRATAMIENTO

SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

RESULTADOS PERINATALES:

Peso: \_\_\_\_\_ Apgar: \_\_\_\_\_ Capurro: \_\_\_\_\_ ADMISION A UCIN: (SI) (NO)

VIA DE RESOLUCION DEL EMBARAZO (PARTO) (CESAREA)

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**TITULO DE LA INVESTIGACIÓN:** ADMINISTRACION DE PROGESTERONA VAGINAL VS PLACEBO COMO TERAPIA DE MANTENIMIENTO DESPUES DE TOCOLISIS AGUDA EN EMBARAZOS DE 20 A 36 SEMANAS DE GESTACION.

**INVESTIGADOR:** Dr. Marco Antonio Cruz Macés 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 la utilidad 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 explicara y comentara 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 (Dr. Marco Antonio Cruz Macés 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:** \_\_\_\_\_

**FIRMA:** \_\_\_\_\_

**TESTIGOS:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**INVESTIGADOR** \_\_\_\_\_

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

---

<b>Elaboración del Protocolo</b>	Julio- Agosto 2009
<b>Registro</b>	27 Agosto 2009
<b>Captación de información</b>	Septiembre 2009 junio 2010
<b>Análisis de resultados</b>	Julio 2010
<b>Entrega de informe final por escrito</b>	Agosto 2010

---

## 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, octubre 2005.
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. 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.
13. 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.
14. 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.
15. LASTRA ESCUDERO LUCIO. EL PARTO PRETERMINO COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA. *PERINAT REPROD HUM* 2001 15:113-114.
16. INPER, NORMAS DE PERINATOLOGIA. SECCIÓN OBSTETRICIA PP 111-113