



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POST GRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DR DOMINGO LUCIANI
HOSPITAL MATERNO INFANTIL DR JOSÉ GREGORIO HERNÁNDEZ

**ISOXSUPRINA Y PROGESTERONA NATURAL MICRONIZADA EN PACIENTES
DE ALTO RIESGO PARA AMENAZA DE PARTO PRETERMINO**

Proyecto de trabajo especial de grado que se presenta para optar al título de
Especialista en obstetricia y ginecología

Liset del Valle Galindez Rodríguez

Jessica Karel García Oropeza

Tutor: Magnolio José Rivas Newman

Caracas, diciembre 2013

Magnolio Rivas

Tutor

Pedro Escalona

Director del curso de especialización

María Ippolito

Coordinador del Curso de especialización

Josefa Orfila

Asesor Metodológico

Douglas Angulo

Asesor Estadístico

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR
PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO
EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, MAGNOLIO JOSE RIVAS NEWMAN portador de la Cédula de identidad N° 12.448.055 , tutor del trabajo: **ISOXSUPRINA Y PROGESTERONA NATURAL MICRONIZADA EN PACIENTES DE ALTO RIESGO PARA AMENAZA DE PARTO PRETERMINO**, realizado por los estudiantes Liset del Valle Galindez Rodríguez y Jessica Karel García Oropeza, Certifico que este trabajo es la **versión definitiva**. Se incluyó las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.

Firma del Profesor

En Acarigua a los 30 días del mes de Octubre del 2013

DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo primeramente a Dios, por su gracia y su infinito amor, por bendecir nuestras vidas, usarnos día a día como instrumentos en esta hermosa labor, renovar nuestras fuerzas permitiéndonos cumplir esta meta y motivándonos a superar cada momento difícil.

Igualmente lo dedicamos a las pacientes por creer y confiar en nosotras, porque sin su participación y aceptación en el seguimiento del tratamiento no abríamos llevado a cabo el estudio.

INDICE

RESUMEN	6
INTRODUCCION	7
METODOS	22
RESULTADOS	24
DISCUSION	25
REFERENCIAS	29
ANEXOS	33

ISOXSUPRINA Y PROGESTERONA NATURAL MICRONIZADA EN PACIENTES DE ALTO RIESGO PARA AMENAZA DE PARTO PRETERMINO

Liset del Valle Galindez Rodríguez, CI: 15.693.247, sexo: femenino, E-mail: Liset0309@hotmail.com, Telf.: 0424-5725197, Dirección: La Goajira, vereda 35, casa #12, Acarigua, Curso de Especialización: Obstetricia y Ginecología.

Jessica Karel García Oropeza, C.I: 16.868.112, sexo: femenino, E-mail: Jessica871@homail.com, Telf.: 0414-950149, Dirección: Bosques de Camoruco, casa # 6-40, Acarigua, Curso de Especialización: Obstetricia y Ginecología.

Tutor: Magnolio José Rivas Newman, C.I: 12.448.055, sexo: masculino, E-mail: magnoliorivas@gmail.com, Telf.: 0414-5088907, Dirección: Casa de campo, casa # CA31, Araure. Especialista en Obstetricia y Ginecología

RESUMEN

La investigación tiene como objetivo fundamental evaluar el uso de isoxsuprina y progesterona natural micronizada en pacientes de alto riesgo para amenaza de parto pretermino que acuden al Hospital "Dr. José Gregorio Hernández" en el lapso de enero-junio 2013. **Metodos:** se realizó un estudio clínico de distribución aleatoria, conformado por tres grupos en edades gestacionales comprendidas entre 24 y 34 semanas, administrándose al primer grupo 10mg de isoxsuprina cada doce horas vía oral, segundo grupo 200 mg de progesterona natural micronizada diario vía vaginal, y al tercer la combinación de ambos fármacos. **Resultados:** no hay diferencias entre el uso de los medicamentos de manera aislada como de manera combinada, en el grupo B ninguna paciente desarrollo amenaza de parto pretermino y no presentaron efectos adversos. **Concluyendo:** El tratamiento profiláctico fue efectivo para todos los grupos a pesar de recibir diferentes fármacos, con distintas dosificaciones

PALABRAS CLAVES: Amenaza de parto pretermino, alto riesgo, Isoxuprina, Progesterona natural micronizada

ABSTRACT

The research has as its fundamental objective assessment of the use of isoxsuprine micronized natural progesterone and in patients at high risk for preterm labor threat who come to the Hospital "Dr. Jose Gregorio Hernandez" during the period of January-June 2013. **Method:** we performed a clinical study of random distribution, consisting of three prised rays in gestational ages between 24 and 34 weeks, managed the first group of isoxsuprine 10mg every twelve hours mouth, second group 200 mg of micronized natural progesterone vaginal journal, and the third a combination of both drugs. **Results:** no differences between the use of drugs in isolation or in combination, in group B, no patient developed preterm labor threat and showed no effects adverse. **Conclusions:** Prophylactic treatment was effective in all groups despite receive different drugs, with different dosages

KEY WORDS: threat of preterm delivery, high risk isoxsuprina, natural micronized progesterone.

INTRODUCCION

La prematuridad constituye un problema de salud pública en todo el mundo, estimándose que a nivel mundial nacen anualmente 13.000.000 niños antes del término, causando 50 a 70% de la mortalidad neonatal, aunada a ello las discapacidades a corto y a largo plazo que esto conlleva. Siendo el 40% de todos los partos pretérminos antes de las 34 semanas y el 20% antes de las 32 semanas; así el parto pretermino es la primera causa de morbi mortalidad en los países en vía de desarrollo ⁽¹⁾.

La amenaza de parto pretermino se define clínicamente como la presencia de contracciones uterinas dolorosas, con modificaciones del cuello uterino entre las 21 y 36 semanas. A pesar de los avances tecnológicos los índices de amenaza y parto pretérmino siguen aumentando cada día más; siendo cada vez más altos en la población venezolana. La etiología es multifactorial, por lo que son diversos los factores de riesgo, tales como primigestas adolescentes y añosas, antecedentes de abortos previos, cesáreas, partos preterminos anteriores y cuello uterino corto. Entre otros factores de riesgo lo representan las infecciones del tracto genital y urinario, ruptura de membranas, distensión uterina, incompetencia cervical y anomalías uterinas congénitas. ⁽²⁾

Las intervenciones realizadas consisten en identificar precozmente estos factores de riesgo, con el fin de prevenir las amenazas y los partos pretérminos, contribuyendo a minimizar esta problemática de tal forma que disminuya el impacto neonatal. Según la Organización Mundial de la Salud un parto pretermino es aquel que ocurre entre las 20 y 37 semanas de gestación. Las cifras de prematuridad varían según el continente, encontrando Goldenberg (2002) que la mayor frecuencia es en América del Norte 10.6% y la menor en el continente Europeo 6.2%; sin embargo no se han realizado avances significativos en la prevención o el tratamiento del parto pretérmino; por el contrario, la prematuridad ha aumentado tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. ⁽¹⁻³⁾

La amenaza de parto pretérmino se trata de una patología multifactorial; teniendo en cuenta esto cabe destacar que 30 al 50% no tienen causa que los justifique y se desarrollan espontáneamente, y el resto es debido a una indicación materno-fetal. Es por ello que en la actualidad es de gran importancia la vigilancia del periodo pretérmino de la gestación. En Venezuela esto representa una problemática debido a la marcada brecha en la población, siendo la incidencia de nacimientos pretermino en el Hospital Materno Infantil “Dr. José Gregorio Hernández” según los datos obtenidos en el departamento de registro y estadísticas de salud de dicho centro, de un total de 4181 partos atendidos en el 2008, 175 que representan el 4.1% fueron partos pretérminos y se registraron 206 casos de amenazas de partos pretérminos en el área de hospitalización y en la emergencia obstétrica 195 casos. En el 2009 fueron hospitalizadas 154 embarazadas y consultaron por el área de emergencia 174 pacientes con amenaza de parto pretermino. Para el 2010 aumento la estadística de ingresadas a 291 pacientes y las que consultaron por la admisión obstétrica fueron 241; por ultimo en el 2011 se registraron mayor cantidad de pacientes que acudieron por la emergencia obstetricia con sintomatología de amenaza de parto pretermino las cuales fueron 308 pacientes en comparación con las que tuvieron criterios de ingreso siendo estas 298 casos. ⁽²⁰⁾

Como terapia profiláctica y ampliamente estudiada desde la década de los sesenta esta el uso de progesterona en población de alto riesgo y en los últimos años se ha encontrado suficiente evidencia que en pacientes con antecedente de parto pretermino previene un nuevo parto pretermino. Tomando en cuenta que esta hormona reduce la actividad miometrial, disminuyendo el flujo de calcio, inhibiendo el complejo calcio-calmodulina en las células del miometrio. En la fisiología de la amenaza de parto pretérmino ocurre disminución de los niveles de progesterona, con elevación de los niveles de estrógeno, es de esperar que la administración exógena de progesterona natural micronizada es útil para llevar el embarazo al término, ya que lograra ocupar los receptores miometriales, bloqueando así el efecto oxitócico de las prostaglandinas. ⁽²⁾

Según Laterra et al (2011) reportan que desde la aparición del primer trabajo en 1956, se han publicado numerosos estudios que sustentan el uso de progesterona en pacientes con antecedentes de parto pretermino y en los últimos años se ha encontrado evidencia suficiente que sustente su utilidad en pacientes con factores de riesgo para amenaza de parto pretermino con el objetivo de prevenir un nuevo evento.⁽³⁾

Una práctica habitual en los servicios obstétricos es la administración de agentes betamiméticos, históricamente han sido los más ampliamente usados ante una amenaza de parto pretérmino, su función básica es prolongar el embarazo ya que se unen a los receptores beta 2 adrenérgicos en el músculo liso uterino, activando la enzima adenilatociclasa, aumentando así los niveles de AMPc, disminuyendo el calcio libre y fosforilandose la cinasa de cadena ligera de miosina, inhibiendo de esta manera la contracción uterina.⁽²⁾

La bibliografía coincide que tanto la isoxsuprina como la progesterona natural micronizada pueden producir efectos adversos transitorios durante el embarazo, que una vez suspendido su uso desaparecen, lo que representa un tratamiento seguro tanto para la madre como el feto durante la gestación. En relación con los agentes betamiméticos según las investigaciones más recientes, la indicación es en amenazas de parto pretérmino entre las 24 y 34 semanas. Por su parte la progesterona es fundamental en múltiples procesos reproductivos, su utilidad se basa en su rol fisiológico en el mantenimiento del embarazo y juega un papel importante en la evolución del mismo. La administración prenatal de dichos fármacos, independientemente de la vía y la dosis, reduce el riesgo de partos prematuros y de neonatos con bajo peso al nacer.⁽⁵⁾

Las medidas empleadas en nuestro medio para evitar las complicaciones neonatales son el uso de agentes tocolíticos para útero-inhibir la amenaza de parto pretermino, uso de esteroides para inducir maduración fetal, antibiótico profiláctico para prevenir la sepsis neonatal, pero hasta ahora no se han realizado suficientes estudios que

reporten el uso de la progesterona natural micronizada y la isoxsuprina como terapia profiláctica en pacientes con factores de riesgo para amenazas de parto pretermino, lo cual motivo a realizar la investigación, diseñada como un estudio clínico aleatorio, el cual se titula isoxsuprina y progesterona natural micronizada en pacientes de alto riesgo para amenaza de parto pretermino con la finalidad de demostrar los beneficios de dichos fármacos en esta entidad patológica y de brindar una alternativa terapéutica.

Planteamiento del problema

La prematurez continúa siendo la principal causa de morbimortalidad neonatal, siendo las complicaciones neonatales más graves, enfermedades como membrana hialina, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante; así como en otros casos se presentan discapacidades a largo plazo, tales como parálisis cerebral, ceguera y pérdida de la audición; lo cual se relaciona con gastos importantes de salud pública. Los recién nacidos mayores de 34 semanas suelen presentar una morbilidad benigna con evaluación satisfactoria que no requiere cuidados intensivos (4-15)

Diversas situaciones materno fetales pueden ocasionar que un embarazo no llegue al término, como lo son antecedentes de partos pretérminos, abortos tardíos, cerclaje cervico uterino, cirugías uterinas previas y patologías aunadas a la gestación que puedan representar factores de riesgo para un parto preterminó. (3)

En la actualidad se llevan a cabo estrategias clínicas durante la consulta de control prenatal, para predecir una amenaza de parto pretermino, como lo es la medición de la longitud cervical a través de la ecografía transvaginal, la exploración ginecológica con especuloscopia para identificar vaginosis una de las entidades más asociadas a la amenaza de parto pretermino y ruptura prematura de membranas; por otra parte es importante realizar diagnósticos de bacteriuria asintomática; así como tratar precozmente cada una de estas entidades. (6)

Los agentes uteroinhibidores son los fármacos empleados en el manejo de la amenaza de parto pretérmino, siendo su objetivo principal la uteroinhibición, con el fin de retrasar el nacimiento, disminuyendo así la incidencia y severidad del síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido; secundariamente disminuir la morbilidad y mortalidad perinatal asociada con la prematurez. Se recomienda dar terapia uteroinhibidora hasta las 34 semanas de gestación, ya que se ha demostrado que el beneficio después de estas semanas es mínimo y, por lo general, el pronóstico neonatal es bueno. ⁽⁵⁻¹⁶⁾

La progesterona es una hormona esteroidea natural que se encuentra involucrada en múltiples acciones fisiológicas, entre ellas la embriogénesis y la evolución del embarazo, ejerciendo un efecto relajante sobre la musculatura uterina y comandando los niveles hormonales del I trimestre del embarazo a partir del cuerpo lúteo. Mientras la isoxsuprina es un agente tocolítico simpaticomimético que produce relajación miométrial, usado muy frecuentemente en los casos de amenazas de parto pretermino tanto por vía oral como parenteral, siendo uno de los fármacos de mayor uso a pesar de que se han descrito efectos colaterales maternos y fetales transitorios durante su uso, los cuales son controlables bajo monitoreo médico. ⁽⁵⁻⁷⁾

El uso profiláctico de progesterona natural micronizada e isoxsuprina en las pacientes consideradas como alto riesgo y con factores predisponentes, juegan un papel importante en el manejo de la amenaza de parto pretermino; según una revisión sistémica de Rode, et al. (2006) el efecto preventivo de la progesterona sobre el parto prematuro en embarazos únicos, tiene una reducción significativa antes de las 32 semanas y de la mortalidad perinatal; así como también mujeres con un cuello uterino corto o trabajo de parto prematuro se han beneficiado de la administración de progesterona. ⁽⁸⁾

En virtud de los beneficios que aporta el uso de la progesterona como hormona fundamental para el mantenimiento del embarazo, y la isoxsuprina como agente relajante de la musculatura uterina; aunado a la gran frecuencia de pacientes con

amenaza de parto pretérmino que consultan a diario a la consulta de prenatal, alto riesgo y la emergencia obstétrica se origino el presente estudio: isoxsuprina y progesterona natural micronizada en pacientes de alto riesgo para amenaza de parto pretermino. Planteándose como interrogantes: ¿Es efectivo el tratamiento profiláctico con isoxsuprina en pacientes de alto riesgo para amenaza de parto pretérmino que acuden al Hospital Dr. José Gregorio Hernández de Acarigua, Estado Portuguesa?, ¿Es efectiva la terapia con progesterona natural micronizada en pacientes de alto riesgo para amenaza de parto pretérmino?, ¿Es efectiva la terapia combinada en pacientes de alto riesgo para amenaza de parto pretérmino? Así el presente estudio permitirá instaurar una terapia eficaz y segura en tan frecuente patología como lo es la amenaza de parto pretermino, así como también servirá de precedente para futuros estudios.

Una de las limitaciones que se presentaron para iniciar el estudio fue la adquisición de los medicamentos, ya que se le facilito gratuitamente a las pacientes para garantizar su continuidad, por lo que se recurrió a los laboratorios farmacéuticos, ya que autofinanciar el tratamiento completo es de alto costo. Otra limitación fue recolectar la muestra ya que se incluyen en el estudio pacientes con factores de riesgo para amenaza de parto pretermino a partir de las 24 semanas, por lo que se debía captar a la paciente justo a esta edad gestacional, lo cual requirió una búsqueda exhaustiva y la colaboración de médicos residentes para captar pacientes en las consultas de prenatal y alto riesgo.

Justificación e importancia

En la actualidad el uso profiláctico de progesterona natural micronizada y de isoxsuprina en la amenaza de parto pretermino no es un estándar, por lo que la presente investigación permitirá incrementar la evidencia sobre los beneficios que tienen dichos fármacos en tan frecuente entidad patológica, aumentando el arsenal terapéutico; así como también servirá de base para futuras investigaciones.

El presente estudio es de gran interés en el campo de la obstetricia, ya que permite identificar y reconocer los factores de riesgo que condicionan un parto pretérmino,

siendo esta entidad una problemática de salud pública con repercusiones graves mundialmente. Por otra parte dicho estudio pasara a formar parte de los proyectos según líneas de investigación del curso de especialización en obstetricia y ginecología, igualmente aportara información a la comisión evaluadora de pautas del servicio.

Antecedentes de la investigación

Desde la aparición del primer trabajo en 1956, hasta la actualidad se han publicado numerosos estudios acerca del uso de progesterona natural micronizada desde la prevención de abortos espontáneos hasta el manejo de amenazas de partos pretérminos. En los últimos años se ha encontrado suficiente evidencia que sustenta el uso de progesterona natural micronizada en pacientes con antecedentes de partos pretérminos con el objetivo de prevenir un nuevo evento.⁽⁹⁾

Según las investigaciones más recientes el uso de agentes betamiméticos esta limitado al manejo de pacientes con amenaza de parto pretermino sin otras complicaciones entre las 20 y 36 semanas; los estudios reportan que disminuye la incidencia de partos pretérminos, sin embargo no se observa disminución de la mortalidad perinatal.⁽⁷⁾

Dodd et al (2008) en la Universidad de Adelaide, Australia indica que el parto prematuro esta asociado con mortalidad y morbilidad perinatal, siendo la complicación más frecuente del embarazo, con una incidencia entre 6% y 10% de todos los nacimientos; por lo que ha recomendado la administración de progesterona para la prevención del trabajo de parto prematuro, evaluando los beneficios y los perjuicios que ocasiona la administración de progesterona natural micronizada durante el embarazo. Concluyéndose que hubo una reducción en el riesgo de parto prematuro antes de las 37 semanas y con menos probabilidad que los recién nacidos pesen al nacer menos de 2500 gr o que sufran una hemorragia.⁽¹⁰⁾

Varilla T. (2008) en Barquisimeto, estado Lara determino el efecto profiláctico de la progesterona natural micronizada en la disminución de incidencia de partos pretérminos en pacientes con alto riesgo, realizando un estudio clínico doble ciego de

distribución aleatoria, tomando en cuenta tres grupos de pacientes con edad gestacional entre las 21 y 34 semanas con factores de riesgo para parto prematuro, encontrando que la progesterona tiene un efecto positivo en la profilaxis del parto pretérmino. ⁽¹⁾

Por su parte González (2009) publicó en la revisión Cochrane, un estudio de 250 embarazadas, en el cual se administró 200 mg de progesterona natural micronizada todas las noches por vía intravaginal versus placebo, a partir de las 24 a 33 semanas en mujeres con antecedentes de partos prematuros espontáneos y cuello corto, encontrando que su uso tiene una reducción importante en parto prematuro antes de las 34 semanas; por lo que el medicamento produjo reducción significativa del parto pretérmino en un 95%. ⁽¹¹⁾

Colmenares M et al. (2009) en Maracaibo estado Zulia estudiaron el efecto de la isoxsuprina vía oral como tratamiento de mantenimiento que pacientes con amenazas de parto pretermino, tomaron en cuentas 2 grupos uno con isoxsuprina 10mg tres veces al día y otro grupo que no recibió ningún tratamiento farmacológico, concluyendo que no encontraron diferencia significativa en el número de partos en las primeras 72 horas, antes de las 34 semanas, antes de las 37 ni después de esta, así como que la isoxsuprina no produce ningún beneficio y aumenta la frecuencia de efectos adversos en pacientes que lo utilizaron como terapia. ⁽¹²⁾

En los recientes estudios, y según Dolcet et al (2011) se ha reportado la efectividad del tratamiento de la amenaza de parto pretérmino con progesterona natural micronizada en las pacientes que acudieron al Hospital Universitario de Caracas, diseñando un estudio experimental de tipo ensayo terapéutico, en el cual se encontraron resultados satisfactorios ya que el 68% de las pacientes tuvo efectividad absoluta. ⁽¹³⁾

Luzardo et al. (2013) Maracaibo, Estado Zulia en la Maternidad “Dr. Nerio Belloso” del Hospital Central “Dr. Urquinaona”; seleccionaron 82 embarazadas con edad gestacional entre 24 y 34 semanas, divididas en dos grupos iguales, administrándole al grupo A progesterona vaginal 200 umg diariamente y al grupo B 40 mg de infusión

endovenosa de clorhidrato de isoxsuprina. Evaluando el tiempo de cese de las contracciones y los efectos adversos maternos; encontrando en las primeras 24 horas de tratamiento que el clorhidrato de isoxsuprina fue más efectivo que la progesterona vaginal (26,8 % en el grupo A y en 61,0% en el grupo B, $p < 0,05$). Sin embargo, después de 7 días de tratamiento, 73,2 % de las pacientes del grupo A y 36,6% del grupo B aún permanecían sin contracciones. El retraso del parto más allá de las 34 semanas se logró en 80,5 % de las pacientes en el grupo A y 26,8 % en el grupo B ($P < 0,05$). Concluyendo que la progesterona vaginal es más efectiva que el clorhidrato de isoxsuprina endovenoso en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino y que la cefalea fue el efecto adverso más común, siendo este en el grupo A. ⁽¹⁹⁾

Marco Teórico

El parto es un proceso mediante el cual el útero grávido expulsa el feto y la placenta, cuando las contracciones uterinas son lo suficientemente rítmicas, duraderas e intensas, como para producir el borramiento y dilatación del cuello uterino, así como el descenso de la presentación fetal. ⁽²⁻¹⁴⁾

La amenaza de parto pretermino se define como la presencia de contracciones uterinas con una frecuencia de 1 cada 10 minutos, de 30 segundos de duración, con borramiento y dilatación del cérvix uterino, entre las 22 y 36,6 semanas de gestación. Mientras que catalogamos clínicamente como parto pretérmino, la presencia de dinámica uterina, mínimo 3 contracciones en 10 minutos, más modificaciones cervicales con un borramiento del cérvix mayor al 50% y dilatación de 3 cm o más. ⁽¹⁴⁻²⁰⁾

El parto pretérmino representa la causa principal de morbi-mortalidad perinatal en países sub-desarrollos, incluso en países desarrollados a pesar de los avances tecnológicos. Siendo en Venezuela los índices de prematurez cada vez más altos, ya que el embarazo en adolescentes aumenta cada día más, siendo múltiples los factores de riesgo sobre todo en este grupo etario. ⁽¹⁵⁾

Durante la gestación se producen hormonas fundamentales para el mantenimiento del mismo, una de ellas es la progesterona, hormona esteroidea que deriva del colesterol, formada por 21 átomos de carbono; siendo su síntesis fundamental en el ovario a partir del cuerpo lúteo, placenta y glándula suprarrenal. En la mujer la progesterona se encuentra involucrada en el ciclo menstrual, el embarazo y la embriogénesis, ejerciendo múltiples acciones fisiológicas. Interviniendo en el metabolismo del agua y sodio, tiene acción termogénica y durante el embarazo esta hormona prepara al útero convirtiendo al endometrio en secretor para que ocurra la implantación e inhibe las contracciones uterinas y en las mamas a la proliferación de los acinos y lobulillos para la lactancia. ⁽⁵⁾

En etapas tempranas del embarazo la progesterona es producida por el cuerpo lúteo y a partir de las siete semanas comienza la síntesis placentaria, a las doce semanas comanda totalmente su producción; uniéndose a la albumina en su mayor parte, penetrando a la célula por difusión pasiva. La progesterona endógena posee actividad solo progestágena y su administración por vía oral, tiene escasa biodisponibilidad debido a su rápida metabolización hepática, lo que propició el desarrollo de progestágenos sintéticos eficaces por oral e intramuscular. La tasa de excreción urinaria es entre 10 y 20 %.⁽¹⁾

Farmacología de la progesterona

La progesterona es poco activa por vía oral ya que se metaboliza rápidamente a nivel de la pared del tubo gastrointestinal y en el hígado; administrada por vía parenteral su acción es muy fugaz como consecuencia de su corta vida media. Se explica entonces su empleo en soluciones oleosas por vía intramuscular con el objeto de reducir su velocidad de absorción y prolongar de esta forma la duración de sus efectos. En la sangre, la progesterona circula combinada con las proteínas del plasma, esta hormona se une a las seroalbuminas, las que poseen una baja afinidad pero una alta capacidad de transporte de progesterona. En forma más específica se une a las globulinas fijadoras de hormonas sexuales y a la transportadora de corticoides (transcortina). Los progestágenos sintéticos tienen mayor biodisponibilidad

que la progesterona natural, y a su vez la progesterona micronizada administrada por vía oral tiene mayor capacidad de absorción. La absorción de la progesterona por vía vaginal es rápida, alcanzando su concentración máxima a las 2 a 6 horas después de su aplicación, manteniendo una concentración media en 24 horas. Si se administran dosis superiores a 200 mg/día las concentraciones de progesteronas obtenidas, son comparables a aquellas descritas durante el primer trimestre del embarazo. La vida media de la progesterona inyectada por vía intravenosa se ha calculado que es de alrededor de 27 a 45 minutos. Es importante recordar además que la progesterona es un precursor importante en la síntesis de andrógenos y estrógenos. ⁽¹⁻⁵⁾

El sitio más importante de metabolización de esta hormona es el hígado, además, se estima que un 30% puede biotransformarse en tejidos extrahepáticos. El metabolismo de la progesterona involucra distintas vías, en las que se incluyen reacciones de reducción, hidroxilación, conjugación, entre otros. De los distintos metabolitos formados en el hígado, el pregnandirol es el más importante. Estos se conjugan con el ácido glucurónico y se excretan por la orina. Además, una fracción importante se elimina por la bilis y se reabsorbe en la luz intestinal dando lugar a la recirculación enterohepática de los mismos. El pregnandirol representa 12 a 25% de la progesterona metabolizada por el organismo. ⁽¹⁻⁵⁾

La progesterona es indispensable para el mantenimiento de la relajación uterina durante la gestación; produciendo la liberación del óxido nítrico el cual favorece la relajación miometrial y disminuyendo la secreción de citoquinas y prostaglandinas aumentando estas durante el parto, estimulando la contractilidad del miometrio lo cual es favorecido por los estrógenos, mientras que la progesterona ejerce una acción contraria; los mecanismos por los que las prostaglandinas ejercen sus efectos son complejos, encontrándose que las prostaglandinas estimuladoras de contractilidad miometrial son las PGF₂-alfa, PGE₁ y PGE₂, mientras que las PGI₂ inhiben la contractilidad. ⁽¹⁻⁵⁾

Tomando en cuenta lo anteriormente descrito, numerosos investigadores se han dado la tarea de demostrar que la administración exógena de progesterona de forma

preventiva permite prolongar el embarazo hasta el término de la gestación y que puede ser administrada en paciente con alto riesgo para amenaza de parto pretérmino.⁽²⁾

Cabe destacar que los estudios han demostrado el uso de la progesterona como tratamiento profiláctico en pacientes con factores de riesgo y asintomáticas, no así en pacientes con franca sintomatología de amenaza de parto pretérmino. Otros estudios avalan que el uso combinado de progesterona con agentes tocolíticos (isoxsuprina), favorecen un potente efecto uteroinhibidor en aquellas pacientes con clínicas de amenaza de parto pretérmino.⁽²⁾

Farmacología de la isoxsuprina

La isoxsuprina es un agente tocolítico simpaticomimético que estimula los receptores beta 2 produciendo relajación del miometrio, músculo liso vascular y estimula el corazón. Tiene una vida media de 1.25 horas, se absorbe a nivel gastrointestinal y su eliminación es a través de la orina en forma de metabolitos conjugados. Su administración por vía oral alcanza concentraciones plasmáticas máximas luego de una hora de la toma de la misma, su uso oral como mantenimiento se ha indicado clásicamente, aunque evidencias más recientes no han encontrado que modifique el porcentaje de nacimientos pretérminos, ni el riesgo de recurrencia de la amenaza de parto pretérmino, ni la edad gestacional promedio de los recién nacidos, así como tampoco la morbimortalidad perinatal. El uso por vía endovenosa permite prolongar el embarazo, aproximadamente unas 48 horas. Aunque por sí solo no disminuye la morbimortalidad perinatal, su uso se justifica porque permite implementar otras medidas que sí la disminuyen, tales como maduración pulmonar y traslados. Los estudios efectuados en animales de experimentación han demostrado que la isoxsuprina, aun en altas dosis, no tiene efecto teratogénico. De acuerdo con los conocimientos que se tienen hasta el presente, este puede utilizarse sin riesgo para el feto, si se emplea de acuerdo a las dosis recomendadas.⁽⁷⁾

Objetivos

General

Evaluar el uso profiláctico de isoxsuprina y progesterona natural micronizada para prevención de amenaza de parto pretérmino en pacientes de alto riesgo que acuden al hospital “Dr. José Gregorio Hernández” durante el periodo enero hasta junio 2013.

Específicos

Medir la eficacia del tratamiento profiláctico (isoxsuprina, progesterona natural micronizada y ambos) en pacientes de alto riesgo para amenaza de parto pretérmino.

Describir los factores predisponentes asociados para amenaza de parto pretérmino en los grupos de estudio.

Diagnosticar las complicaciones del tratamiento profiláctico en pacientes de alto riesgo para amenaza de parto pretérmino.

Determinar la ocurrencia de parto pretérmino en las pacientes de alto riesgo para amenaza de parto pre término.

Aspectos éticos

Todo estudio de investigación de ser regido por las leyes y códigos de la ética médica a lo cual la presente investigación no escapa de estas; por lo que el presente estudio se diseño bajo las siguientes leyes y artículos:

Según el Código de Deontología Médica en su Titulo 1 en el primer Capitulo Enfoca el respeto a la persona como un deber fundamental del médico. En el mismo orden de ideas en el segundo Capitulo expresa el juramento del médico a tener respecto y compromiso moral con todo paciente y la sociedad, ya que toda paciente

incluida en el estudio lo hará por voluntad propia y se respetara tal y como lo establece la ley. ⁽¹⁸⁾

Mientras que en el Capítulo II se plasma los deberes del médico como lo son: el respeto a la vida y a la integridad humana, procurar estar informado de los avances tecnológicos, preocuparse por los pacientes respetando sus derechos humanos y guardando el secreto médico; sin exponer a los pacientes a riesgos injustificados y respetar la decisión del paciente sobre lo expuesto en el consentimiento informado. ⁽¹⁸⁾

Por otra parte en el Código de Deontología Médica en su Capítulo IV citando en los Artículos 191, 194 y 196 basados en los principios éticos indicando que la investigación clínica debe ser realizada bajo la supervisión de personal calificado con conocimiento científico y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente; las personas sometidas a objetos de estudios de investigación deben ser debidamente informadas y dar su aprobación bajo el consentimiento informado; la responsabilidad de llevar a cabo dicho estudio a pesar de que el paciente haya otorgado el consentimiento debe ser asumida por el personal que está realizando la investigación. ⁽¹⁸⁾

En todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe de ser mayor el beneficio que el riesgo y si estos se llegasen a presentar deben solucionarse de manera satisfactoria.

Siempre debe de ser respetado el derecho de los pacientes a participar en un trabajo de investigación resguardando su integridad, intimidad y confidencialidad, reduciendo al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental.

Deben tomarse en cuenta los principios básicos de la bioética, como la Beneficencia, que es hacer el bien y la obligación moral de actuar en beneficio de los demás; mientras que la no maleficencia, se da al no producir daño sino más bien prevenirlo;

este es un principio de ámbito público y su incumplimiento está penado por la ley. Mientras que hablamos de justicia cuando hay equidad en la distribución de cargas y beneficios, el criterio para saber si una actuación es o no ética, desde el punto de vista de la justicia, es valorar si la actuación es equitativa.

Declaración de Helsinki (octubre 2008)

Artículo 1:

La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. ⁽¹⁷⁾

Artículo 2:

El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber. ⁽¹⁷⁾

Artículo 7:

El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad. ⁽¹⁷⁾

Artículo 23:

Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social. ⁽¹⁷⁾

METODOS

Tipo de estudio

Es un estudio comparativo transversal de distribución aleatoria.

Población y Muestra

La población a estudiar está conformada por todas aquellas pacientes con 24 semanas de gestación que acuden a la consulta de prenatal y alto riesgo obstétrico del Hospital Materno infantil Dr. José Gregorio Hernández en el lapso comprendido entre enero y junio del 2013. Se tomo como muestra todas aquellas pacientes con factores de riesgo para amenaza de parto pretérmino en edad gestacional comprendida entre 24 y 34 semanas.

Criterios de Inclusión

Toda paciente con factores de alto riesgo para amenaza de parto pretermino con embarazo comprendido entre las 24 y 34 semanas tomando en cuenta: primigestas adolescentes, primigestas añosas, antecedentes de abortos previos, madre preterminos, partos preterminos anteriores y cuello uterino corto.

Criterios de Exclusión

Toda gestante con antecedentes de malformaciones uterinas y congénita fetal, polihidramnios, embarazo múltiple, incompetencia ístmico cervical, ruptura prematura de membranas, placenta previa, procedimientos quirúrgicos de conización y cerclajes cervicales, pacientes con síntomas clínicos de parto pretérmino y aquellas que no autorizaron el consentimiento informado

Procedimiento

En lo referente a la técnica de recolección de datos se realizó una historia clínica prenatal a cada paciente tomándose en cuenta: datos de identificación, fecha de última regla, edad gestacional por ecografía del primer trimestre, antecedentes obstétricos y ecografía transvaginal. El tratamiento administrado por grupos, siendo el grupo a, el que recibe 10mg de isoxsuprina vía oral cada doce horas, grupo b

progesterona natural micronizada 200mg vaginal diario y el grupo c recibirá los dos fármacos. La evaluación clínica se realiza desde el primer encuentro con la paciente a las 24 semanas, con seguimiento quincenal, durante las consultas sucesivas el observador, registrara la presencia de síntomas, hospitalizaciones, parto pretermino y efectos adversos hasta las 34 semanas.

Tratamiento estadístico propuesto

Se calculará las frecuencias y porcentajes de las variables nominales; el cálculo de las diferencias entre las variables nominales se evaluará usando la prueba chi-cuadrado de Pearson. Se considerará un valor significativo de contraste si $p < 0,05$. Los datos serán analizados con JMP-SAS 10.0

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

Recursos humanos y materiales

- Instrumento de recolección de datos
- Equipo de Ecografía Transvaginal
- Gineco Obstetras del Instituto José Gregorio Hernández.
- Personal de historias medicas.
- Asesor Estadístico.
- Asesor Metodológico.
- Residentes de Post grado de Gineco-Obsterticia
- Tutor de la investigación
- Pacientes incluidas en el estudio
- Personal de enfermería del IVSS José Gregorio Hernández.

Presupuesto

- Medicamentos: 70.000bs
- Papelería: 800 bs.
- Tinta: 400
- Bolígrafos: 200

RESULTADOS

TABLA N°1

Se tomó una muestra aleatoria de 90 pacientes, conformada por tres grupos iguales, distribuidos según el tratamiento recibido, grupo A con isoxsuprina, grupo B con progesterona natural micronizada y grupo c recibió ambos fármacos.

TABLA N°2

Todas las pacientes incluidas en el estudio tenían factores de riesgo predisponentes, evidenciándose el antecedente de ser una madre pretérmino el factor dominante 36,6%; seguido del parto pretérmino en embarazos anteriores con 33,3%.

TABLA N°3

Se evidenció que en el grupo de las pacientes que recibió sólo progesterona ninguna presentó complicaciones; en el grupo que se le administró isoxsuprina presentaron efectos adversos 13,3%, Amenaza de parto pretérmino 16,6% y Partos pretérminos 10%; igualmente en el grupo que recibió ambos medicamentos se presentaron efectos adversos 20%, Amenaza de parto pretérmino 10% y Partos pretérminos 20%.

TABLA N°4

La mayoría de las pacientes (88,8%) finalizaron su embarazo después de las 37 semanas, el grupo que recibió solo progesterona 100%, en el grupo que recibió isoxsuprina 86,6% y en el grupo de administración combinada 80%.

TABLA N°5

Del total de las pacientes estudiadas (90), solo 10 pacientes presentaron parto pretérmino. Del grupo que recibió isoxsuprina el 6,6% finalizó el embarazo antes de culminar el protocolo de este estudio, en el grupo de pacientes que se les administró ambos medicamentos no hubo partos antes de la finalización del tratamiento.

DISCUSION

Según lo planteado anteriormente en este estudio, el uso profiláctico de isoxsuprina y progesterona natural micronizada, como tratamiento uteroinhibidor para la prevención de amenazas de partos pretérminos en pacientes de alto riesgo representa una terapia efectiva. Demostrándose que dichos medicamentos usados de manera aislada y combinada hasta las 34 semanas de gestación fueron efectivos, con valor estadísticamente significativo.

Varilla T. (2008) determino el efecto profiláctico de la progesterona natural micronizada en la disminución de incidencia de partos preterminos en pacientes con alto riesgo, tomando en cuenta tres grupos de pacientes con edad gestacional entre las 21 y 34 semanas con factores de riesgo para partos pretérmino, tales como partos prematuro y abortos anteriores; encontrando que la progesterona tiene un efecto positivo en la profilaxis del parto pretermino, sin embargo el grupo A, presento Amenaza de parto pretermino correspondiente a un 36,1%, grupo b 17,4% y grupo c con 5,2%. Mientras que en esta investigación se evidencio una eficacia del 100% con la administración de progesterona natural micronizada, usando 200ug vía vaginal una vez al día.

Por su parte Dodd et al (2008) indica que el parto prematuro está asociado con mortalidad y morbilidad perinatal, siendo la complicación más frecuente del embarazo, con una incidencia entre 6% y 10% de todos los nacimientos; por lo que ha recomendado la administración de progesterona para la prevención del trabajo de parto prematuro, Concluyéndose que hubo una reducción en el riesgo de parto prematuro antes de las 34 semanas (5%) y con menos probabilidad que los recién nacidos pesen al nacer menos de 2500 g o que sufran una hemorragia. Coincidiendo con este estudio en la prevención de partos prematuros, más no concuerda con nuestra investigación la morbimortalidad perinatal ya que este factor no fue tomado en cuenta.

González (2009) concluyo que el uso de progesterona natural micronizada en mujeres con antecedentes de partos prematuros espontáneos previos tiene una

reducción importante (95%) en parto prematuro antes de las 34 semanas, coincidiendo con la investigación en la cual se encontró un 100% de efectividad con respecto a dicho fármaco.

Mientras que Colmenares (2009), tomo en cuenta dos grupos, uno donde uso isoxsuprina y otro que no recibió ningún tratamiento, concluyendo que no encontraron diferencia significativa en el número de partos antes de las 34 semanas, ni después de esta, sin beneficios y aumentando la frecuencia de efectos adversos en las pacientes que lo utilizaron. En comparación con este estudio se encontró que 6,7% de las pacientes que recibieron la isoxsuprina presentaron amenazas de parto pretermino antes de las 34 semanas de gestación, por otra parte el 3,3% de ellas refirieron efectos adversos en las primeras cuatro consultas del seguimiento.

Dolcet et al (2011) reporto la efectividad del tratamiento de la amenaza de parto pretérmino con progesterona natural micronizada, diseñando un estudio experimental de tipo ensayo terapéutico, en el cual encontraron resultados satisfactorios ya que el 68% de las pacientes tuvo efectividad absoluta, lo cual concuerda ya que encontramos un 100% de efectividad con el uso de progesterona.

Luzardo et al (2013) Encontró que con el uso de progesterona vaginal se logró prolongar el parto más allá de las 34 semanas, con 80,5 % de las pacientes estudiadas. Concluyendo que la progesterona vaginal es más efectiva que el clorhidrato de isoxsuprina endovenoso en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino. Lo cual coincide con los resultados obtenidos en esta investigación en la cual se obtuvo un 100% de eficacia terapéutica preventiva con el uso de 200 ug diarios, vía vaginal de progesterona natural micronizada.

Las conclusiones de este estudio fueron las siguientes:

El inicio del tratamiento profiláctico es efectivo si se administra desde edades tempranas del embarazo.

El tratamiento profiláctico fue efectivo para todos los grupos a pesar de recibir diferentes fármacos, con distintas dosificaciones.

La aplicación de sólo progesterona natural micronizada fue el medicamento con mayor eficacia terapéutica preventiva y sin efectos adversos.

Recomendamos:

Detectar las pacientes con factores predisponentes para amenaza de parto pretérmino, durante el I trimestre de la gestación, para iniciar tratamiento preventivo a las 24 semanas, y evitar el desarrollo de la amenaza y de parto pretérmino.

Uso de la progesterona natural micronizada en pacientes de alto riesgo para amenaza de parto pretérmino.

Las investigaciones futuras deben orientarse hacia el estudio de la efectividad de la progesterona natural micronizada durante el control prenatal en mujeres cuyos síntomas se presentan por primera vez en el embarazo actual; también se necesitan más investigaciones sobre la dosis, el momento y la vía de administración óptima.

Para que las pacientes puedan cumplirse este tratamiento continuamente debe ser facilitado por el departamento de farmacia ya que el mismo tiene un alto costo.

Encontramos como limitaciones captar a las pacientes con edad gestacional a partir de las 24 semanas y con los factores de riesgo específicos tomados en cuenta en el estudio; así como hacer un seguimiento estricto con el tratamiento ya que no todas las pacientes tienen el poder adquisitivo, por lo que tuvimos que facilitarles el tratamiento completo para garantizar el cumplimiento del mismo.

AGRADECIMIENTO

Ante todo agradecemos a Dios todo poderoso, gracias Señor por tus bondades y bendiciones en este difícil pero tan amado caminar.

A nuestros padres que son el mayor tesoro, el mejor ejemplo de vida a seguir, por levantar mujeres de bien, todo lo que somos se los debemos a ustedes, gracias por su amor y su apoyo incondicional, hoy nuestros triunfos son de ustedes.

A nuestros esposos, por su paciencia y comprensión, por motivarnos a seguir siempre adelante.

A nuestros hermanos y toda la familia por confiar en nosotras y compartir cada vivencia de esta hermosa pero tan difícil carrera, esos momentos buenos y no tan buenos, siempre dándome ánimo y aliento, damos gracias por tenerlos.

A nuestros compañeros de postgrado por formar un verdadero equipo de trabajo, donde la amistad y la unión supero toda adversidad, sin ustedes el camino no habría sido lo que fue.

A nuestro tutor que fue una motivación, por guiarnos y orientarnos en este periodo de vida, gracias por sus enseñanzas y esa dedicación docente.

A laboratorios Nolver por su gran ayuda y colaboración, al facilitarnos el tratamiento completo de progesterona natural micronizada.

A nuestros equipos de guardia por sus consejos, cariño, vivencias compartidas y respeto.

A cada persona que de una u otra forma fue parte de este sueño que hoy se hace realidad, gracias.

REFERENCIAS

1.-Varilla T, Efectividad de la aplicación profiláctica de la progesterona natural en la disminución de la incidencia de partos pretermino en mujeres de alto riesgo.Barquisimeto-Edo.Lara, Venezuela: 2008; [cita 2008 Febrero 21] avalado por: bibmed.ucla.edu.ve/cgi-win/be_alex.exe?.../0...t03

2.- Vergara G, Protocolo parto pretermino. Venezuela: Sub Gerencia Científica ESE Clínica Maternidad Rafael Calvo. 2009; [cita 2009 Diciembre] avalado por: www.maternidadrafaelcalvo.gov.co/protocolos/PROTOCOLO_PART

3.- Di Marcoc I, Laterra C, Susacasab S, Guía de práctica clínica amenaza de parto pretèrmino. Buenos Aires: Hospital Materno Infantil Ramón Sardá. 2011; [cita 2011Diciembre]avaladopor:www.sarda.org.ar/content/download/1023/7514/.../GPC.APP.2011.p.

4- Lin-lin S, Miny S, Yap-seng C. Agentes progestacionales para el tratamiento de la amenaza de parto pretermino. Biblioteca Cochrane plus 2010.Numero 1.Avalao por: www.bibliotecacochrane.com/BCPGetDocument.asp?DocumentID...

5.-López S, Progesterona en la prevención de la prematuridad.2012 www.hvn.es/.../curso2012_mmf_02_progesteronaprevenciondra_lop

6.- Pirona W, Características ecográficas del cuello uterino y su relación con el parto pretérmino en embarazos con amenaza de partos pretermino. Barquisimeto Edo Lara, 2008; [cita 2008 Enero] avalado por: bibmed.ucla.edu.ve/cgi-win/be_alex.exe?.../0...t03...

7.- 30012B-DUVADILAN prospecto.cdr - Raffo.www.raffo.com.ar/pdf/30012B-pros%20duvadilan.pdf

8-Rode L, Langhoff-Roos J, Andersson C, Dinesen J, Hammerum MS, Mohapeloa H. Revisión sistemática de la progesterona para la prevención del parto prematuro en embarazos únicos. Departamento de Medicina Fetal y Ultrasonido, Hospital Universitario de Copenhague. Dinamarca, 2006. Avalado por: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19900136

9- Ustarroz A, Livingston A. Guía de práctica clínica de amenaza de parto pretérmino. Páginas 21. Año 2012. Avalado por: www.osecac.org.ar/.../Obs-24%20Amenaza%20de%20parto%20prete.

10- Dodd J, Flenady V, Cincotta R, Administración prenatal de progesterona para la prevención del parto prematuro. En La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Avalado por: www.updatesoftware.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID

11- González R. Administración prenatal de progesterona para la prevención del parto prematuro en mujeres con riesgo de parto prematuro. Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS; Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2009. Avalado por: apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/.../preterm...gonzalezr.../es/

12- Colmenares M, Delgado O, Alfonso R, Torres D, Bolívar J, Perozo J, et al. clorhidrato de isoxsuprina oral como tratamiento de mantenimiento en amenaza de parto pre término. Maracaibo, Estado Zulia.Venezuela.2009. MedULA 18: 119-123. Avalado por: www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/30690/5/articulo8.pdf

13- Dolcet M, Flores K, Efectividad del tratamiento de la amenaza de parto pretérmino con progesterona natural micronizada. 2011. Caracas. Avalado por: www.sogv.org/MarzoCongreso/ORALES.pdf

14- Sader E, Morales M, Guilarte A, Castellanos D. Protocolos de atención, cuidados prenatales y atención obstétrica de emergencia. Primera edición 2011. Caracas-Venezuela. Avalado por: www.MPPS.GOB.VE

15-Castañeda J. Factores de riesgo clínico y prevención del parto pretérmino. Revista peruana de ginecología y obstetricia. Lima, Perú, Vol 54 no 1 Enero-Marzo 2008. Avalado por: sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ginecologia/vol54.../a04v54n1.pdf.

16- Ortiz M, Matute A, Rodrigo A. Uteroinhibidores actuales para el manejo de parto pretérmino. Centro Médico ABC Campus Santa Fe. Servicio de Ginecología y Obstetricia. México, D.F. Vol. 55, Núm. 2 Abr. - Jun. 2010 pp. 85 – 91. Avalado por: www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2010/bc102f.pdf

17- REVISIÓN DEL CÓDIGO DE DEONTOLOGÍA MÉDICA. Propuestas para la reforma de la nueva Guía de Ética Médica de la Organización Médica Colegial. Junio de 2012. www.religionenlibertad.com/articulo.asp?idarticulo=23744

18- Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Avalado por: www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/.

19- Luzardo B, et al. Clorhidrato de isoxsuprina endovenoso o progesterona vaginal en la amenaza de parto pretérmino. Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela. Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad “Dr. Nerio Beloso”. Hospital Central “Dr. Urquinaona”. Avalado por:

[www.anm.org.ve/FTPANM/online/2013/.../Enero.../04.Paz\(34-40\).pdf](http://www.anm.org.ve/FTPANM/online/2013/.../Enero.../04.Paz(34-40).pdf)

20- Romero A, Microorganismo más frecuente en pacientes con amenaza de parto pretérmino, mediante cultivo de secreción vaginal. Hospital “Dr. José Gregorio Hernández. Acarigua-Edo. Portuguesa 2012 (Tesis de postgrado).

ANEXOS

Consentimiento informado

Estimada paciente; ante todo un cordial saludo del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Materno Infantil Dr. José Gregorio Hernández, Coordinación del Post grado de la Universidad central de Venezuela y del tutor Dr. Magnolio Rivas y de las autoras de la presente investigación Dra. Jessica García y Dra. Liset Galindez, invitándoles a participar en la realización de este proyecto de investigación titulado: **APLICACIÓN PROFILACTICA DE ISOXSUPRINA Y PROGESTERONA NATURAL MICRONIZADA EN PACIENTES DE ALTO RIESGO PARA AMENAZA DE PARTO PRETERMINO**

Debido a sus antecedentes obstétricos usted ha sido seleccionada para participar en dicha investigación, si acepta a participar se le informara de forma clara, precisa y sencilla el objetivo de este estudio resguardando la información aportada; las cuales van hacer divididas en 3 grupos incluyéndose al azar, donde a un grupo se le administraran 200 mg de progesterona natural micronizada vía vaginal orden diaria, otro grupo 10 mg de isoxsuprina vía oral cada 12 horas y a un tercer grupo la combinación de ambos fármacos durante diez semanas.

Primeramente se realizara una historia clínica detallada y completa junto con la realización de un ecosonograma transvaginal para determinar la longitud del cuello uterino y donde se le va a facilitar de manera gratuita el tratamiento. Posteriormente deberá acudir quincenalmente a la consulta para controles sucesivos resaltando la aparición de cualquier síntoma o presencia de efectos secundarios de los medicamentos.

Sin otro particular, esperando su máxima colaboración se despiden el equipo investigador

Yo: _____ Edad: _____ CI: _____

Domicilio: _____ Teléfono: _____

Declaro mediante la presente por voluntad propia y con pleno conocimiento del estudio que acepto participar en dicho estudio de investigación.

Firma del Paciente: _____

Universidad Central de Venezuela
Facultad de Medicina
Comisión de Estudios de Post Grado
Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
Hospital General Dr. Domingo Luciani
Hospital Materno infantil Dr. José Gregorio Hernández

Instrumento de recolección de datos

Nombres y Apellidos: _____

Edad: _____

Cedula de Identidad: _____

Dirección: _____

Teléfonos: _____

Fecha: _____

PARTE I

Antecedentes Gineco Obstétricos:

FUR:

Edad gestacional por ecografía del primer trimestre

Paridad:

Factores de riesgo:

primigestas adolescentes primigestas añosas

antecedentes de abortos previos madre pretermino

partos preterminos anteriores

Ecosonograma transvaginal

Longitud del cuello uterino:

Tratamiento indicado

GRUPO A

GRUPO B

GRUPO C

PARTE II

Consultas sucesivas quincenales

Consultas	Síntomas	Hospitalización	Parto Pretermino	Efectos Adversos
1era				
2da				
3era				
4ta				
5ta				
6ta				

PARTE III

Culminación de la gestación

EDAD GESTACIONAL

Mayor o igual a 37 semanas:

Menor de 34 semanas de gestación:

Mayor de 34 semanas de gestación:

Tabla 1

Distribución de las pacientes con alto riesgo para amenaza de parto pretérmino según tratamiento recibido.

Isoxsuprina y progesterona natural micronizada en pacientes de alto riesgo para amenaza de parto pretérmino

Tratamiento	n	%
Isoxsuprina	30	33,3
Progesterona	30	33,3
Ambos	30	33,3
Total	90	100,0

Fuente: Galindez, García 2013

Tabla 2

Distribución de las pacientes con alto riesgo para amenaza de parto pretérmino según los factores de riesgo y tratamiento recibido.

Isoxsuprina y progesterona natural micronizada en pacientes de alto riesgo para amenaza de parto pretérmino

Factores de riesgo	Isoxsuprina		Progesterona		Ambos	
	n	%	N	%	n	%
Primigesta adolescente	9	30	6	20	3	10,0
Primigesta añosa	0	0,0	2	6,6	0	0,0
Antecedentes de aborto	8	26,6	4	13,3	6	20,0
Madre pretérmino	9	30	8	26,6	11	36,6
Parto pretérmino anterior	4	13,3	10	33,3	10	33,3

$\chi^2= 11,833$ ($p= 0,156$)

Fuente: Galindez, García 2013

n= 90

Tabla 3

Presencia de complicaciones en pacientes de alto riesgo para amenaza de parto pretérmino según el tratamiento recibido.

Isoxsuprina y progesterona natural micronizada en pacientes de alto riesgo para amenaza de parto pretérmino

	Isoxsuprina		Progesterona		Ambos	
	n	%	n	%	n	%
Complicaciones						
Efectos adversos Medicamentosos	4	13,3	0	0	6	20
Amenaza de parto Pretérmino	5	16,6	0	0	3	10
Parto pretérmino	3	10	0	0	6	20

$X^2= 0,900$ ($p= 0,638$)

Fuente: Galindez, García 2013

n= 90

Tabla 4

Distribución de las pacientes de alto riesgo para amenaza de parto pretérmino según edad gestacional al momento del parto y tratamiento recibido Isoxsuprina y progesterona natural micronizada en pacientes de alto riesgo para amenaza de parto pretérmino

	Isoxsuprina		Progesterona		Ambos	
	n	%	n	%	n	%
Edad gestacional						
< 37 semanas	4	13,3	0	0	6	20
>37 semanas	26	86,6	30	100	24	80

$X^2= 6,300 (p= 0,043)$

Fuente: Galindez, García 2013

n= 90

Tabla 5

Distribución de las pacientes de alto riesgo para amenaza de parto pretérmino según la edad gestacional de parto pretérmino y tratamiento recibido Isoxsuprina y progesterona natural micronizada en pacientes de alto riesgo para amenaza de parto pretérmino

	Isoxsuprina		Progesterona		Ambos	
	n	%	n	%	n	%
Edad gestacional						
< 34 semanas	2	6,6	0	0	0	0
>34-37 semanas	2	6,6	0	0	6	20

$X^2= 1,276$ ($p= 0,259$)

Fuente: Galindez, García 2013

n= 90