



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA
MATERNIDAD CONCEPCIÓN PALACIOS

PARTO PRETÉRMINO:

PREVENCIÓN CON EL USO DE PROGESTERONA NATURAL

Trabajo que se presenta para optar al Título de Especialista en Obstetricia y Ginecología

Eldrys E. Briceño Brito.

Liliana T. Marín Zambrano.

Tutor: José Colón

Caracas, 29 de mayo de 2013

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

VICERRECTORADO ACADÉMICO

SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA
(SICHT)

Fecha: 29-05-2013

AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRÓNICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

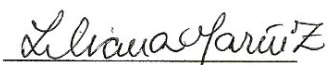
Nosotros, Eldrys Elena Briceño Brito y Liliana Teresa Marín Zambrano, autores del Trabajo Especial de Grado: PARTO PRE TÉRMINO: PREVENCIÓN CON EL USO DE PROGESTERONA NATURAL, presentado para optar al Título de Especialista en Obstetricia y Ginecología.

Autorizamos a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través del los servicios de información que ofrece la institución, sólo con fines académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993)

<input checked="" type="checkbox"/>	Si autorizo
<input type="checkbox"/>	Autorizo después de 1 año
<input type="checkbox"/>	No autorizo
<input type="checkbox"/>	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo

Firmas autores


C.I.N° 14.801.674
e-mail: eldrys@hotmail.com


C.I.N° 14.574.796
e-mail: acemita21@hotmail.com

En Caracas, a los 29 días del mes de mayo de 2013.

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenidos (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.



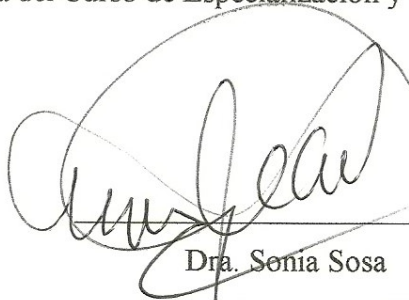
Dr. José Antonio Colón

Tutor



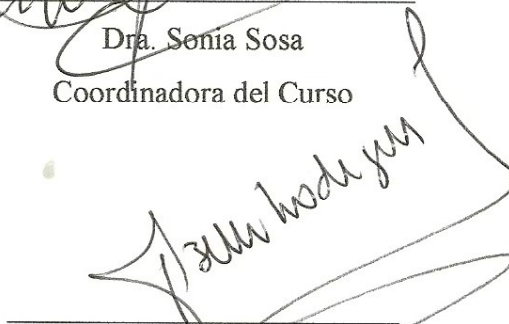
Dra. Mireya González Blanco

Directora del Curso de Especialización y Asesor Metodológico



Dra. Sonia Sosa Pico
Ginecología - Obstetricia
C.I. 3.990.645
MSAS: 13246 CMDF: 7476

Dra. Sonia Sosa
Coordinadora del Curso



Dr. Freddy Bello
Asesor Estadístico



Dr. Iván Paravisini

Asesor

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	6
MÉTODOS	17
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	21
REFERENCIAS	25
ANEXOS	28

PARTO PRETÉRMINO: PREVENCIÓN CON EL USO DE PROGESTERONA NATURAL

Eldrys Elena Briceño Brito, C.I. 14.801.674. Sexo: Femenino, E-mail: eldrys@hotmail.com.
Telf: 0416-6260480/0212-2577901. Dirección: Colinas de La California Avenida Palmarito
Residencias Las Nueve Quinta Eudys C-1 Caracas. Especialista en Ginecología y Obstetricia.

Liliana Teresa Marín Zambrano, C.I. 14.574.796. Sexo: Femenino. E-mail:
acemita21@hotmail.com. Telf: 0414-2009038/0212-4617741. Dirección: Avenida
Washington Conjunto Residencial El Paraíso 3era Etapa Apto 61-B El Paraíso Caracas.
Especialista en Ginecología y Obstetricia.

Tutor: **José Antonio Colón Sequera**, C.I. 7.041.198. Sexo: Masculino, E-mail:
joseacol@hotmail.com. Telf: 0416-6305123. Dirección: Maternidad Concepción Palacios.
Especialista en Ginecología y Obstetricia.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto de la administración profiláctica de progesterona natural en la prevención de parto pretérmino en una población de alto riesgo. Método: Estudio experimental, comparativo, prospectivo, doble ciego, aleatorizado; se incluyeron 48 pacientes con embarazos simples. Se administró 100 mg de progesterona o placebo, vía vaginal entre las 24 y las 34 semanas. Los grupos placebo (n: 24) y progesterona (n: 24) se compararon en cuanto a historia obstétrica, incidencia de amenaza y de trabajo de parto pretérmino, PAN, TAN y días de hospitalización de los RN. Los resultados fueron descritos mediante frecuencias absolutas, porcentaje, media, desviación estándar y X^2 , se procesaron con los programas SPSS Statistics 19[®] y STATS TM[®]. Resultados: Los grupos fueron homogéneos en cuanto a edad e historia obstétrica. El número de amenazas de parto pretérmino fue similar en ambos (37,5 % vs. 33,3 %, $p > 0,05$). La tasa de parto pretérmino en el grupo estudio fue 4,1 % y la del control 29,2 % ($p < 0,01$). Los días promedio de hospitalización de los RN fueron $2,4 \pm 1,4$ para el grupo con progesterona y $7,2 \pm 14,6$ en el grupo placebo ($p < 0,05$). Conclusiones: el uso de progesterona micronizada demostró ser eficaz en prevenir los partos pretérminos y en reducir los días de hospitalización de los RN, por lo que se recomienda su uso en estos casos.

PALABRAS CLAVE: Parto pretérmino, prevención, progesterona.

ABSTRACT

PRETERM BIRTH: PROGESTERONE FOR THE PREVENTION

Objective: To evaluate the effect of prophylactic vaginal progesterone in decreasing preterm birth rate in a high-risk population. Methods: A randomized, double-blind, placebo-controlled study included 48 high-risk singleton pregnancies. Progesterone (100 mg) or placebo was administered daily by vaginal suppository between 24 and 34 weeks of gestation. Progesterone (n: 24) and placebo (n: 24) groups were compared for epidemiologic characteristics, threatened preterm labor, preterm labor, birth weight, birth height, number of days of hospitalization. The results were described using frequencies, percentage, arithmetical mean, standard deviation and X^2 test. A P value of $< 0,05$ was considered statistically significant. Statistical analysis was performed with SPSS Statistics 19[®] y STATA TM[®]. Results: The preterm birth rate was 4,1 % for the progesterone group vs. 29,2 % for the placebo group ($p < 0,01$). The number of days of hospitalization was $2,4 \pm 1,4$ for the progesterone group and $7,2 \pm 14,6$ for the placebo group ($p < 0,05$). Conclusion: Prophylactic vaginal progesterone reduced the rate of preterm birth and the number of days of hospitalization of the newborns, in women at high-risk for prematurity.

KEY WORDS: Preterm birth, prevention, progesterone.

INTRODUCCIÓN

El parto pretérmino afecta a 13 millones de nacimientos anualmente en todo el mundo ⁽¹⁾, continúa siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo. Su prevalencia ha aumentado en los años recientes. Como el tratamiento de sus complicaciones es tan costoso, la prevención juega un papel fundamental.

Los niveles de prevención clásicamente se dividen en prevención primaria, secundaria y terciaria. La prevención primaria tiende a disminuir o desaparecer factores de riesgo; la secundaria establece estrategias de detección precoz y la terciaria pretende disminuir el impacto negativo del proceso. En este sentido, la mayoría de los factores de riesgos son difíciles o imposibles de cambiar, por lo que las estrategias de prevención se han centrado en el nivel secundario, a través del empleo de medidas profilácticas como los cerclajes o pesarios y medidas terapéuticas como el reposo en cama, el tratamiento de las infecciones vaginales y el uso de progesterona. ⁽²⁾

Las estrategias de prevención de esta patología, en general, han sido ineficaces o insuficientes y por el contrario, a pesar de los avances en los cuidados prenatales y neonatales, conlleva con frecuencia numerosas complicaciones en los recién nacidos (RN) como: síndrome de distress respiratorio, necesidad de ventilación asistida, hemorragia intraventricular, retinopatía del prematuro, enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal, persistencia del ductus arterioso, muerte neonatal y parálisis cerebral.

Planteamiento y delimitación del problema

Venezuela presenta anualmente una proporción importante de partos pretérminos que ameritan cuidados especializados de los RN en unidades de terapia intensiva neonatal (UCIN), con grandes costos para la salud pública. Para tratar de reducir estos costos se han abordado diversas metodologías. A pesar de que el uso de progesterona para la prevención de parto pretérmino no es una idea nueva, esta no ha sido incorporada como parte de los protocolos de rutina de atención prenatal en nuestras instituciones. Más aún, una medida de esta naturaleza requiere de investigaciones nacionales que la sustenten, para corroborar que los resultados obtenidos en experiencias internacionales, sean extrapolables a nuestro medio.

La Maternidad Concepción Palacios (MCP), al ser un centro de referencia nacional, especializado en la atención de la paciente embarazada y su recién nacido, atiende diariamente un gran número de pacientes provenientes de la ciudad capital, Caracas, y las ciudades dormitorio vecinas: Guarenas, Guatire, Los Teques, los Valles del Tuy. La mayoría de estas pacientes pertenecen a estratos socioeconómicos bajos (Graffar IV y V), con malas condiciones nutricionales, bajos índices de masa corporal, y edades jóvenes. Todos estos, conocidos factores de riesgo para presentar una amenaza de parto pretérmino que conllevará, si no es tratada oportuna o adecuadamente, o aún si lo es, al nacimiento del producto antes de las 37 semanas completas de gestación.

A pesar del gran volumen de pacientes de alto riesgo que acuden *de novo*, o que son referidas de otros centros de salud a la MCP, la infraestructura del Servicio de Neonatología, así como los materiales médicos con que cuentan (surfactante, por ejemplo), resultan insuficientes para atender los recién nacidos prematuros en cuestión.

Hasta la fecha, no existe tratamiento alguno establecido para prevenir esta patología con tanta repercusión en la salud pública; es por ello que, ante el resurgimiento de la controversia acerca de la eficacia de la progesterona en la prevención del parto pretérmino, resulta oportuno realizar en la institución un estudio que permita comprobar si existe tal efecto, tal como se ha llevado a cabo en países como Brasil y Estados Unidos, con aparentes buenos resultados, clínica y estadísticamente significativos.

Por todo lo anteriormente expresado, nos planteamos el siguiente problema:

En un grupo de pacientes con alto riesgo para parto pretérmino, que acudan al Servicio de Alto Riesgo Obstétrico de la Maternidad Concepción Palacios, entre abril 2009 y mayo 2010, ¿Podrá el tratamiento profiláctico con progesterona micronizada vía vaginal, disminuir la incidencia de parto pretérmino?

Justificación e importancia

El estudio propuesto viene a llenar un vacío en la bibliografía nacional, que cuenta actualmente, hasta donde sabemos, con escasas experiencias documentadas. El tema continúa estando vigente por la alta incidencia de partos pretérminos registrados en el país anualmente.

El presente estudio experimental permitirá establecer la eficacia de la progesterona para la prevención del parto pretérmino. De ser positivo el resultado, podría empezar a emplearse como medida preventiva en las pacientes de alto riesgo para esta patología en la MCP y por extrapolación, en otras instituciones hospitalarias. Dicha medida probablemente tendría un efecto benéfico en la morbilidad y mortalidad neonatal asociada, lo que redundaría en reducción de los costos para la salud pública a corto, mediano y largo plazo.

Antecedentes

Desde hace varias décadas ha habido interés particular en investigar el papel de la progesterona en el inicio del trabajo de parto, basados en el hallazgo de que sus niveles séricos disminuyen en casi todas las especies animales estudiadas, menos en los humanos. ⁽³⁾

En 1985, Yemini et al. ⁽⁴⁾ utilizaron 17 α -hidroxiprogesterona caproato a dosis de 250 mg vía intramuscular semanal desde las 12 semanas de gestación y demostraron disminución de la incidencia de parto pretérmino. En el mismo año, Erny et al. ⁽⁵⁾ utilizaron 400 mg vía oral de progesterona micronizada como tratamiento en dosis única para amenaza de parto pretérmino, con una eficacia de 75 a 88 % de los casos. Describieron que el mecanismo de acción era inhibir receptores alfa adrenérgicos y que como efecto colateral causaba somnolencia.

En 2003, da Fonseca et al. ⁽⁶⁾ utilizando progesterona vía vaginal 100 mg/día, redujeron de manera significativa la incidencia de parto pretérmino. En este estudio se emplearon supositorios vaginales de progesterona en 142 mujeres con uno o más partos pretérminos previos. Las mujeres fueron asignadas al azar al grupo de tratamiento con 100 mg de progesterona vía vaginal diaria, desde la semana 24 a la 34, o a supositorio placebo. La tasa de parto pretérmino para el grupo con progesterona (13,8 %), fue significativamente menor que la reportada en el grupo placebo (28,5 %).

Meis et al. ⁽⁷⁾ también en 2003, emplearon inyecciones semanales de 250 mg de caproato de 17 α -hidroxiprogesterona, comenzando entre las 16 y las 20 semanas. Las pacientes se incluyeron si tenían antecedente de parto pretérmino previo y se distribuyeron al azar para recibir inyecciones semanales del tratamiento mencionado o de placebo. El estudio fue detenido cuando los investigadores notaron una protección significativa contra el parto pretérmino recurrente para todas las razas en el grupo recibiendo tratamiento (36 % versus 55 % en el grupo control). Los infantes del grupo con progesterona tuvieron menores tasas de

enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular y necesidad de oxigenoterapia. No hubo reducción en la mortalidad neonatal.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) en 2003 enfatizaba que la formulación ideal de progesterona aún no estaba clara y que se desconocía el rol de la progesterona en presencia de gestación múltiple, prueba de fibronectina fetal positiva y longitud del cuello menor de 30 mm. ⁽⁸⁾

En 2004, Elovitz et al. ⁽⁹⁾ demostraron en modelos animales (ratones), que el acetato de medroxiprogesterona disminuía la incidencia de parto pretérmino asociado a inflamación y prevenía la maduración cervical y muerte fetal.

En 2005, Sánchez-Ramos et al. ⁽¹⁰⁾ realizaron un metanálisis donde revisaron los resultados de 10 estudios controlados (desde 1964 a 2003) buscando aclarar la eficacia de los progestágenos en la prevención del parto pretérmino en mujeres de alto riesgo. Un total de 1 339 mujeres formaron parte de los estudios. La indicación más frecuente para la administración de progesterona, fue el antecedente de partos pretérmino previos o múltiples abortos espontáneos. En comparación con las mujeres que recibieron placebo, las que recibieron progestágenos tuvieron menores tasas de partos pretérminos (26,2 % vs 35,9 %). Aquellas que recibieron caproato de 17 α -hidroxiprogesterona tuvieron menores tasas de neonatos con pesos menores de 2500 g. Sin embargo las tasas de admisiones hospitalarias por amenaza de parto pretérmino (APP) fueron similares en ambos grupos. La incidencia de síndrome de distress respiratorio del RN tampoco fue diferente, ni la tasa de mortalidad perinatal. Sólo uno de los estudios incluidos en este metanálisis incluyó embarazos múltiples y este no pudo demostrar una disminución significativa en los partos pretérminos.

En 2007, da Fonseca et al. ⁽¹¹⁾ estudiaron el riesgo de parto pretérmino entre 250 mujeres con cuello corto (menos de 15 mm) medido por ultrasonido transvaginal a las 22 semanas de gestación, a las que les administraron 200 mg de progesterona vía vaginal, diario, o placebo, desde las 24 a las 34 semanas. Encontraron una reducción estadísticamente significativa de los partos pretérminos. No hubo diferencias en cuanto a morbilidad o mortalidad perinatal

En 2007 O'Brien et al. ⁽¹²⁾ emplearon progesterona en gel vaginal 90 mg entre las 18 y 23 semanas, en mujeres con historia de parto pretérmino espontáneo, no logrando disminuir la tasa de parto pretérmino temprano (menos de 32 semanas). En un análisis secundario, se

evaluó el mismo tratamiento, pero en mujeres con cuello corto; se encontró una reducción significativa en la frecuencia de parto pretérmino temprano, una disminución en el número de admisiones a las UCIN y en el número de días de estancia en las mismas. ⁽¹³⁾

En 2008, Dodd et al. ⁽¹⁾ realizaron un metanálisis que incluyó 11 estudios controlados, 2 425 mujeres y 3 187 RN. La progesterona se asoció con una reducción significativa de partos pretérmino antes de las 34 semanas y una reducción en el riesgo de un peso al nacer (PAN) menor de 2 500 g, pero no se encontró diferencias en la variable muerte perinatal. Para las mujeres con el hallazgo de cuello corto (definido como una longitud cervical menor a 15 mm por ultrasonido transvaginal), la progesterona también funcionó disminuyendo las tasas de partos pretérminos y el riesgo de sepsis neonatal; pero no ocurrió así con la muerte perinatal. En el caso de los embarazos múltiples no se encontró diferencias estadísticamente significativas en las tasas de partos pretérminos, ni de muerte perinatal. El único estudio que exploró los efectos a largo plazo en los infantes cuyas madres recibieron progesterona, no demostró diferencias significativas en cuanto a la salud o desarrollo a los 2 años.

El ACOG en 2008 publica un boletín que sustituye al de 2003, donde aclara que la suplementación con progesterona para la prevención del parto pretérmino recurrente, debe ser ofrecida a las mujeres con embarazo simple y un parto pretérmino previo, debido a parto pretérmino espontáneo o ruptura prematura de membranas. La evidencia actual no apoya el uso rutinario de la progesterona en embarazos múltiples. El uso de progesterona en mujeres con hallazgo incidental de cuello corto (menos de 15 mm), puede ser considerado; sin embargo la medición de rutina de la longitud cervical no se recomienda. La progesterona no ha sido estudiada como complemento del cerclaje en pacientes con diagnóstico de incompetencia cervical, cuando hay un test de fibronectina positivo, como agente tocolítico, o como agente terapéutico después de la tocólisis; por lo que no debe ser utilizada para estas indicaciones. ⁽¹⁴⁾

En 2009 Tita et al. ⁽¹⁵⁾ realizaron un metanálisis que incluyó 8 trabajos controlados, 6 metanálisis y 3 guías de recomendación nacional (2000 a 2008). Con base a esta revisión recomiendan: 1) usar progesterona en pacientes con antecedente de parto pretérmino previo, 250 mg de caproato de 17 α -hidroxiprogesterona, intramuscular semanal iniciando a las 16-20 semanas o progesterona micronizada vaginal diaria, al menos 100 mg, antes de las 24

semanas; 2) para mujeres con cuello corto (menos de 15 mm), 200 mg de progesterona vía vaginal; 3) para mujeres con embarazo múltiple, la progesterona no está indicada de rutina, aunque su uso puede ser prudente en casos de antecedente de parto pretérmino (250 mg de caproato de 17 α -hidroxiprogesterona) o cuello corto (200 mg de progesterona vía vaginal).

Marco teórico

El parto pretérmino fue definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1972, como aquel que se produce antes de las 37 semanas de gestación, o antes de los 259 días contados desde el primer día de la última menstruación. ⁽¹⁶⁾ Constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal, que no ha variado significativamente a pesar de los adelantos en los cuidados intensivos neonatales.

Existen al menos tres clasificaciones distintas de la prematuridad.

1. De acuerdo con la inclusión o no de las muertes fetales: 1) Prematuridad en nacidos vivos, 2) Prematuridad en nacidos vivos más nacidos muertos.
2. Según su evolución clínica: 1) Pretérmino espontáneo o idiopático, 2) Pretérmino por ruptura de membranas, 3) Pretérmino por intervención médica. Se calcula que un 25 % de los partos pretérminos son inducidos médicamente. Otro 25 % se debe a la rotura prematura de membranas, siendo el 50 % restante atribuido a partos espontáneos.
3. Según la maduración fetal respecto a las semanas de gestación: 1) Prematuridad extrema (de 20 a 27 semanas), 2) Prematuridad moderada (de 28 a 31 semanas), 3) Prematuridad leve (de 32 a 36 semanas). ⁽²⁾

La verdadera incidencia del parto pretérmino no está bien documentada, debido en parte a la difícil diferenciación en las estadísticas entre restricción de crecimiento intrauterino y recién nacidos realmente pretérminos.

La tasa de partos pretérminos varía de país a país, e incluso entre instituciones de una misma nación. Según Creasy ⁽¹⁷⁾ (1987), es de 4 % en Japón, 3,6 % en Suecia, 7,4 % en Estados Unidos y 8 % en Inglaterra. Schwarcz et al. ⁽¹⁸⁾ (1976) reportan una incidencia de 4,6 % en Chile y 14,8 % en Sao Paulo, Brasil. En Venezuela, para 1995 se publicó una tasa de parto pretérmino de 13 %, según trabajo publicado por Ríos. ⁽¹⁹⁾ Según Meis et al. ⁽²⁰⁾ (2003), la incidencia de parto pretérmino en Estados Unidos fue de 12 % de todos los nacidos vivos. De

acuerdo a estos autores, constituye la principal causa de muerte neonatal y morbilidad a largo plazo. La supervivencia neonatal en los pretérminos es directamente proporcional a la edad de gestación alcanzada y el peso al nacer. Los recién nacidos pretérminos enfrentan diversas patologías como el síndrome de distress respiratorio del recién nacido, la hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, sepsis, persistencia del conducto arterioso, retinopatía del pretérmino, parálisis cerebral y bajo rendimiento escolar.⁽²¹⁾

Aún cuando los adelantos en los cuidados neonatales han permitido manejar en forma satisfactoria muchas de estas complicaciones, en nuestro medio, así como en la mayoría de los países de América Latina, esta tecnología parece no haber alcanzado a las masas y resulta insuficiente la mayor parte de las veces.

Se han identificado diversos factores de riesgo para el parto pretérmino espontáneo, tales como: raza negra, bajo nivel socioeconómico, gestaciones múltiples, anomalías uterinas o cervicales, exposición intrauterina a dietilestilbestrol, antecedente de parto pretérmino, sangrados del 2do trimestre, infecciones del tracto genitourinario, tabaquismo, consumo de cocaína, bajo peso materno pregestacional (menos de 50 kg), enfermedad periodontal y edad materna por debajo de 18 años.

En cuanto al factor antecedente de parto pretérmino, se ha observado que la tasa de parto pretérmino cuando el primer parto es normal es de 4,4 %; si el parto previo fue pretérmino la tasa asciende a 17,2 %; y si la paciente tuvo dos partos pretérmino consecutivos la tasa sube a 28,4 %. Además, cuanto más pretérmino fue el embarazo anterior, peor es el riesgo.

Además de los factores de riesgo clínicos, se han empleado otros parámetros para cuantificar el riesgo de parto pretérmino, como: la frecuencia de contracciones uterinas, la medición de la longitud cervical y marcadores bioquímicos.⁽²⁾

La monitorización de la actividad uterina no es un buen factor de predicción del parto pretérmino, ya que dicha actividad no difiere mucho en mujeres que van a tener partos pretérminos, en comparación con las que llegan al término.⁽²²⁾

La valoración de la longitud cervical a través de ultrasonido transvaginal es un factor de predicción positivo de parto pretérmino antes de las 35 semanas, con una sensibilidad de 47 %. Se ha demostrado que a menor longitud cervical, mayor riesgo de parto pretérmino.⁽²³⁾

En cuanto a los marcadores bioquímicos, hasta la fecha, sólo se ha encontrado la utilidad de la fibronectina fetal, una proteína de la matriz extracelular que actúa como unión entre las membranas fetales y la decidua; cuando se observa en la secreción cervical después de la semana 20, sugiere que ocurrió una disrupción en la interfase materno fetal, debido a infección. La sensibilidad de este método para predecir el parto antes de las 35 semanas es menor del 30 %. Como valor de predicción negativo es mayor de 90 %, y por lo tanto de mayor utilidad en la clínica diaria para identificar pacientes con bajo riesgo para parto pretérmino dentro de las dos semanas siguientes a una prueba con resultado negativo. ^(22,23) Según Sano et al. ⁽²⁴⁾ (1999) tiene una sensibilidad del 80 % y una especificidad de 85,7 %, con un valor de predicción positivo de 84,21 % y un valor de predicción negativo de 88,88 %, cuando se evalúa la relación existente entre fibronectina fetal positiva y la presencia de parto pretérmino.

Cuando se combinan la longitud cervical menor de 25 mm y la prueba de fibronectina fetal positiva, el riesgo de parto antes de las 35 semanas es mayor del 60 %; comparado con un riesgo de 25 % con la misma longitud cervical y prueba de fibronectina negativa. ⁽²⁵⁾

El nombre de progesterona nació en julio de 1935, en la Conferencia de Estandarización de Hormonas Sexuales en Londres, Inglaterra. Dicho nombre se creó como punto medio entre “progestina” y “luteosterona”, los nombres con los que se conocía previamente la hormona extraída del cuerpo lúteo responsable del mantenimiento del embarazo. ⁽³⁾

Los progestágenos son un grupo de hormonas esteroideas que se unen al receptor de progesterona e incluye a la hormona natural de ese nombre, así como a las formas sintéticas. La progesterona es un esteroide C- 21 que se sintetiza en ovarios, glándulas suprarrenales, cuerpo lúteo y placenta. En su mayor parte se encuentra unida a la albúmina en el torrente sanguíneo y entra a las células blanco por difusión pasiva. ⁽²⁰⁾

Desde su descubrimiento, la progesterona se ha considerado esencial para el mantenimiento del embarazo, debido a su rol como promotor de la quiescencia uterina a través de la gestación y la asociación con el descenso de su concentración y el inicio del trabajo de parto en especies como el ratón, las ratas y las ovejas; así como también durante el primer trimestre del embarazo en humanos. Sin embargo, su rol en el segundo y tercer trimestre y el inicio del trabajo de partos en humanos permanece sin esclarecer. ⁽²⁶⁾

Los progestágenos sintéticos pueden dividirse en dos clases: derivados de la progesterona y de la testosterona. Entre los primeros se incluye el acetato de medroxiprogesterona, y en los últimos a levonorgestrel y noretindrona.

La 17 α -hidroxiprogesterona es un metabolito intermedio en la producción de andrógenos, estrógenos y corticosteroides. Se aisló por primera vez de glándulas suprarrenales de animales en 1941 (Reifenstein), y se encuentra en el suero de pacientes con y sin embarazo. Tiene una acción progestacional débil. Sin embargo, la esterificación por ácido caproico produce caproato de 17 α -hidroxiprogesterona. Cuando se compara este compuesto empleado por vía intramuscular, con la progesterona libre, se observa que tiene el doble de actividad progestacional y de duración. Además, no se le han demostrado, hasta la actualidad, efectos andrógenos o anabólicos indeseables. ⁽²⁰⁾

El mecanismo por el cual se postula que la progesterona mantiene la quietud uterina durante el embarazo, se cree, que es al suprimir genes necesarios para la contractilidad, producir regulación ascendente de sistemas como el del óxido nítrico que causan relajación y suprimir la secreción de citocinas y prostaglandinas.

Las uniones estrechas permiten la comunicación intercelular al proveer vías de baja resistencia entre células de músculo liso del miometrio, lo que permite su acoplamiento eléctrico y coordinación para la contractilidad. El trabajo de parto, ya sea a término o pretérmino, se vincula con un aumento en el número de uniones estrechas y dicho aumento es regulado por estrógenos, progesteronas y prostaglandinas. En modelos animales, se ha demostrado que al incubar tejido miometrial de rata con estrógenos, aumentaba el número de uniones estrechas formadas; mientras que cuando se agregaba progesterona, la cifra de uniones estrechas disminuía.

La relajación uterina también se ha demostrado que depende del sistema del óxido nítrico, presente en el miometrio; este sistema a su vez, parece estar controlado por la progesterona. Igualmente la progesterona, previene la síntesis y secreción de prostaglandinas, lo que promueve la quietud uterina. ⁽²⁰⁾

Según Mesiano et al. ⁽²⁷⁾ durante la gestación, la progesterona suprime la expresión del receptor de estrógenos (ER-alfa) y deja al miometrio relativamente insensible a la contracción estimulada por estrógenos. En el parto, una mayor expresión del receptor de progesterona (PR-

A) produce aumento de la expresión de ER-alfa, que a su vez lleva a una mayor capacidad de respuesta miometrial a los estrógenos circulantes.

Objetivo general

Evaluar el efecto de la administración profiláctica de progesterona natural en la prevención de parto pretérmino en una población de alto riesgo para la patología.

Objetivos específicos

1. Describir la frecuencia de amenaza y trabajo de parto pretérmino en el grupo de pacientes de alto riesgo para esta patología, que recibe tratamiento con progesterona.
2. Describir la frecuencia de amenaza y trabajo de parto pretérmino en el grupo de pacientes de alto riesgo para esta patología, que no recibe tratamiento.
3. Comparar la edad de gestación promedio al nacer, en el grupo de pacientes de alto riesgo para parto pretérmino que recibe tratamiento con progesterona, con aquellos que no reciben tratamiento.
4. Identificar el peso promedio al nacer, en recién nacidos de madres con alto riesgo para parto pretérmino que reciben tratamiento con progesterona, en comparación con los recién nacidos de las que no lo reciben.
5. Medir la diferencia en el tiempo promedio de hospitalización de recién nacidos de madres con alto riesgo para parto pretérmino que reciben tratamiento con progesterona y aquellos que no recibieron el tratamiento.

Hipótesis

La administración de progesterona vía vaginal, disminuirá la incidencia de parto pretérmino en pacientes con alto riesgo para esta patología.

Aspectos éticos

Aún cuando en la actualidad no existe consenso acerca del uso de la progesterona micronizada para la prevención del parto pretérmino, ni la Oficina de Control de Medicinas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) la ha aprobado para tal fin, los diferentes estudios llevados a cabo hasta el presente, tampoco han demostrado efectos negativos sobre la madre o el producto. Cumpliéndose de esta manera el principio de no maleficencia. Por el contrario, la

evidencia científica disponible hasta ahora, sugiere un efecto positivo de la administración de progesterona en la disminución del riesgo de parto pretérmino; de modo que se cumple el principio de beneficencia.

Para la realización del presente estudio, se procedió a explicarle el procedimiento a seguir a las candidatas, en forma clara y precisa, aclarando sus dudas, riesgos y beneficios de participar en el mismo, y posteriormente se procedió a obtener de las participantes la firma del consentimiento informado (Anexo 1). Cumpliendo así el principio de la autonomía.

Las pacientes fueron incluidas en este estudio según los criterios establecidos, sin hacer ningún tipo de discriminación por condición socio-económica, raza, religión o posición política. De lograr demostrar, la eficacia de la progesterona en disminuir la frecuencia de parto pretérmino en pacientes de alto riesgo; se conseguirá a largo plazo, incidir en las tasas de morbi-mortalidad neonatal debidas a prematuridad. De esta forma, al disminuir los costos al sistema de salud por esta entidad, se conseguiría cumplir el principio de justicia social.

MÉTODOS.

Tipo de Estudio

Estudio experimental, comparativo, prospectivo, doble ciego, aleatorizado.

Población y muestra

La población estuvo constituida por todas las pacientes que acudieron al Servicio de Prenatal de la Maternidad Concepción Palacios entre abril 2009 y mayo 2010; cuya muestra de 50 pacientes se calculó sobre la base de la fórmula para poblaciones infinitas con proporción conocida (11 %) ⁽²⁸⁾ y límites de confianza de 95 %, error estándar del 5 %, distribuidas en 25 casos y 25 controles, que cumplieran con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

1. Embarazo simple.
2. Edad de gestación de 24 semanas o menos
3. Antecedente de uno o más partos pretérminos.

Criterios de exclusión:

1. Malformaciones uterinas.
2. Malformaciones fetales.
3. RPM.
4. Pacientes en quienes no se logró recolectar toda la información requerida.
5. Pacientes que no completaron el tratamiento por causas diferentes al parto pretérmino.

Procedimiento

Se le explicó a todas las pacientes candidatas a participar en el estudio, sus objetivos, alcances, riesgos y beneficios de forma clara y concisa, y se procedió a obtener su consentimiento por escrito (Anexo 1). Posteriormente se les elaboró una historia clínica perinatal simplificada para conocer datos como edad de gestación, antecedentes obstétricos y vitalidad fetal. Se llenó la parte del interrogatorio y examen físico general y obstétrico. En dicho formato se registraron igualmente los resultados del tratamiento. (Anexo 2)

El tratamiento fue preparado en el Servicio de Fórmulas Magistrales de la Facultad de Farmacia, de la Universidad Central de Venezuela, quienes conservaron en sobre sellado la información sobre el contenido de cada tratamiento, de forma tal que ni los investigadores, ni las pacientes conocían el mismo.

Se le entregó a cada paciente el tratamiento correspondiente (ya fuera con el ingrediente activo o con placebo): 70 supositorios vaginales, para ser auto aplicados diariamente, antes de acostarse, entre las 24 y las 34 semanas.

Todas las pacientes realizaron su control prenatal en la MCP, adicionalmente fueron evaluadas por las investigadoras, desde el inicio del estudio, hasta el término en forma periódica y para tener un mejor seguimiento, se mantuvo comunicación telefónica, a fin de informar sobre posibles inconvenientes, dudas, y verificar el cumplimiento del tratamiento.

Se registraron todos los casos de amenaza de parto pretérmino y trabajo de parto pretérmino que ameritaron tratamiento, así como la evolución del embarazo y del recién nacido.

Después de completada la investigación, se recibió información del Servicio de Fórmulas Magistrales de la Facultad de Farmacia de la UCV, según la cual los óvulos identificados con el número 21 correspondieron al placebo, y los identificados con el número 28 a los 100 mg de progesterona. Los grupos quedaron conformados de la siguiente manera: 24 pacientes para el grupo placebo y 24 para el grupo con progesterona.

Tratamiento estadístico

Todos los datos fueron descritos mediante frecuencias absolutas, porcentaje, media y su desviación estándar, comparados por diferencia de proporciones, diferencias de medias, aproximación a la curva normal y X^2 para una $P < 0,05$ cuyos valores críticos son 1,96, 2,57 y 2,98, respectivamente. Se presentan en cuadros estadísticos diseñados para tal fin. El procesamiento estadístico se realizó utilizando el programa SPSS Statistics 19[®] y STATS TM[®] Interamericana McGraw-Hill.

RESULTADOS

Se incluyeron 50 pacientes, de las cuales se excluyeron dos (2) gestantes, una (1) por no completar todos los datos y la segunda por presentar un aborto espontáneo.

La edad promedio de las pacientes que recibieron tratamiento con progesterona fue $27,2 \pm 6,7$ años y la de las pacientes del grupo placebo fue $27,04 \pm 6,7$ ($P > 0,05$). En el cuadro 1 se presentan los antecedentes obstétricos en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos en cuanto a número de gestas, paras, cesáreas y abortos previos. Todas las pacientes tenían el antecedente de al menos 1 parto pretérmino (Cuadro 2). La edad gestacional promedio de esos partos pretérmino previos fue de $30,1 \pm 7,07$ semanas en el grupo placebo y $27,75 \pm 8,13$ en el grupo con progesterona; y los PAN de los pretérmino previos fueron de 1575 ± 707 g en el grupo placebo y 1851 ± 697 g en el grupo con progesterona, siendo esta última, la única diferencia estadísticamente significativa (Cuadro 3).

Las complicaciones de los recién nacidos pretérmino anteriores se presentan en el cuadro 4. Hubo 8 (33,3 %) muertes neonatales precoces en el grupo de estudio y 9 (37,5 %) en el grupo placebo. La distribución de las complicaciones fue homogénea.

En el grupo placebo hubo 1 (4,1 %) paciente portadora de cerclaje quien presentó un parto pretérmino, y en el grupo con progesterona 3 (12,5 %) ($p > 0,05$), de las cuales dos fueron a término y 1 pretérmino pero con un peso adecuado a la edad de gestación.

En el cuadro 5 se establecen los siguientes resultados: en cuanto al cumplimiento de la terapia, de los 70 óvulos que conformaban el tratamiento completo, el grupo placebo cumplió $52,5 \pm 17,7$ con respecto a $47,6 \pm 20,6$ del grupo con progesterona, sin mostrar significancia estadística. Ninguna paciente reportó efectos secundarios al tratamiento.

Se registraron infecciones urinarias (por uroanálisis y/o urocultivo) en 20,8 % del grupo placebo y en 16,6 % del grupo con progesterona. Se detectaron infecciones vaginales (por clínica) en 20,8 % del grupo placebo y en 16,6 % del grupo con progesterona. Estas recibieron tratamiento médico oportuno en todos los casos.

Con respecto a la amenaza de parto pretérmino (APP) en el embarazo actual, se registraron 8 (33,3 %) en el grupo placebo, y 9 (37,5 %) en el grupo con progesterona. Estas APP ocurrieron a las $31,4 \pm 3,21$ semanas de gestación para el grupo placebo mientras que fueron a

las $30,6 \pm 3,40$ semanas en el grupo con progesterona ($P > 0,05$). Fueron tratadas con tocolíticos (bromhidrato de fenoterol, clorhidrato de isoxsuprina, nifedipina) o antiespasmódicos (N-butilbromuro de hioscina) ($P > 0,05$).

La edad de gestación promedio alcanzada para el grupo placebo fue $37 \pm 1,34$ y en el grupo con progesterona de $37,6 \pm 0,70$ semanas. Ocurrieron 10 partos pretérmino en el grupo total, 7 en el grupo placebo (29,2 %) y 3 en el grupo con progesterona (12,5 %). De estos 1 fue un óbito fetal a las 34,4 semanas y el otro una interrupción por Síndrome HELLP a las 28,6 semanas de gestación; de modo que en el grupo con progesterona hubo sólo un parto pretérmino espontáneo a las 35 semanas (4,1 %) ($p < 0,01$) (Cuadro 5).

El peso al nacer (PAN) fue de $2952 \pm 726,36$ gramos en el grupo placebo con respecto a $2888 \pm 810,98$ en el grupo con progesterona. Las tallas al nacer (TAN) fueron $48 \pm 4,02$ cm en el grupo placebo y $46 \pm 10,2$ en el grupo con progesterona, ninguna de estas variables descritas muestran relevancia estadística (Cuadro 6).

Los días promedio de hospitalización de los recién nacidos fueron $7,2 \pm 14,6$ para el grupo placebo y $2,4 \pm 1,4$ en el grupo con progesterona ($P < 0,05$); en el grupo placebo 3 (12,5 %) recién nacidos ameritaron UCIN, mientras que en el grupo con progesterona sólo 1 (4,3 %) lo hizo. La mayoría de los RN (75% del grupo placebo y 87,5 % del grupo con progesterona) estuvo en alojamiento conjunto ($p > 0,05$). Ocurrieron 2 (8,3 %) muertes neonatales en el grupo placebo y 2 (8,3 %) en el grupo con progesterona (Cuadro 6).

DISCUSIÓN

El parto pretérmino representa una de las principales complicaciones del embarazo y genera una elevada tasa de morbilidad neonatal, por cuanto los RN prematuros están en severo riesgo de presentar síndrome de dificultad respiratoria, enterocolitis necrotizante, retinopatía del pretérmino, mayor susceptibilidad de sepsis neonatal y parálisis cerebral, con sus secuelas a largo plazo. Produce también una elevada tasa de mortalidad. El tratamiento de la amenaza de parto pretérmino no siempre es efectivo, por lo que se han encaminado los esfuerzos en la búsqueda de fármacos que permitan prevenir la aparición de este nocivo cuadro. Uno de los medicamentos de uso actual es la progesterona natural micronizada, sin embargo no hay criterios uniformes en cuanto a sus indicaciones, dosis ni duración de tratamiento y los resultados en cuanto a su eficacia han sido controversiales.

En esta investigación se incluyeron pacientes de alto riesgo para parto pretérmino. En cuanto a las consideraciones epidemiológicas, en el estudio se utilizó una muestra de gestantes jóvenes con edad promedio de 27 años, similar al estudio de da Fonseca et al. ⁽⁶⁾, aunque su muestra fue más grande. En ambas series se incluyeron pacientes que tenían el antecedente de al menos 1 parto pretérmino y podían ser portadoras de cerclaje profiláctico. Los grupos de este estudio fueron homogéneos en cuanto a edad e historia obstétrica, lo que los hace comparables, la única diferencia estuvo en los pesos fetales alcanzados en los partos pretérmino previos. Sólo incluimos embarazos simples, de acuerdo con la recomendación actual de que no hay evidencia contundente que respalde el uso de la progesterona en embarazos múltiples. ⁽¹⁴⁾

Todas las pacientes cumplieron la terapia entre las 24 y las 34 semanas. ⁽⁶⁾ El cumplimiento de los óvulos fue homogéneo entre los dos grupos, lo que evidenció que la vía vaginal resulta cómoda para la paciente, lo cual garantiza la adherencia al tratamiento. Esta vía resulta preferible a la intramuscular, que requiere su aplicación por personal de salud entrenado, en forma semanal, aumentando los costos. Al igual que en el estudio de da Fonseca et al. ⁽⁶⁾ ninguna paciente reportó efectos secundarios al tratamiento, lo cual sí ocurre cuando se usa progesterona por vía oral (somnolencia, fatiga, cefalea). ⁽¹¹⁾

Aunque no se realizaron cultivos de secreción vaginal al inicio del control prenatal todas las pacientes fueron seguidas en el Servicio de Prenatal de la Maternidad Concepción Palacios, de

modo que en los casos que aparecieron infecciones vaginales o urinarias, estas fueron pertinentemente tratadas.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de los partos pretérmino en el grupo con progesterona (4,1 %) en comparación con el grupo placebo (29,2 %); siendo esta aún más evidente que la encontrada por otros autores quienes reportaron 13,8 % vs. 28,5 %.⁽⁶⁾ Estos resultados son comparables con los estudios de Yemini et al.⁽⁴⁾, y Meis et al.⁽⁷⁾ quienes empleando caproato de 17 α -hidroxiprogesterona intramuscular semanal redujeron significativamente la frecuencia de partos pretérminos.

Así mismo se encontró una reducción estadísticamente significativa en los días de hospitalización de los recién nacidos del grupo estudio, aunque la mayoría de los RN para ambos grupos, permanecieron en alojamiento conjunto, lo cual significa que podían estar en la habitación al lado de sus madres, o sea que no requerían cuidados médicos especiales. En el grupo con progesterona solo 4,1 % ameritó UCIN mientras que en el grupo placebo 12,5 % la requirió, siendo esta estancia tan prolongada como 70 días en uno de los casos que terminó en una muerte neonatal. Aunque se observa una tendencia a la reducción de días, esta no alcanzó significancia estadística ($p > 0,05$), lo que sí describieron De Franco et al.⁽¹³⁾ quienes reportaron menores admisiones y menores días de estancia en UCIN.

En las variables APP, PAN y TAN de los RN, no pudo reflejarse diferencia, como tampoco ocurrió en el estudio de da Fonseca et al.⁽⁶⁾ En el metanálisis de Sánchez-Ramos et al.⁽¹⁰⁾ sí reducen las tasas de RN con pesos menores de 2 500 g al usar caproato de 17 α -hidroxiprogesterona. En otro estudio, Meis et al.⁽⁷⁾ encuentran similares resultados, pero el grupo tratado con progesterona fue de 310 pacientes, de modo que la falla en demostrar una diferencia en los PAN, podría deberse al tamaño muestral.

La proporción de muertes neonatales tampoco fue diferente en los grupos comparados, esto concuerda con los resultados de los metanálisis de Dodd et al.⁽¹⁾ y Sánchez-Ramos et al.⁽¹⁰⁾. Probablemente, para evidenciar una reducción significativa en la mortalidad perinatal se requiera una muestra mayor. En el último metanálisis mencionado señalan que para establecer una diferencia en esta variable se requerirían 3 583 pacientes en cada grupo.

La disminución en la frecuencia de partos pretérminos y en los días de hospitalización de los RN, implica una reducción de la morbilidad neonatal, con grandes repercusiones en el área de

los costos a la salud pública, que ameritaría incluir el uso profiláctico de la progesterona para las pacientes de alto riesgo de parto pretérminos, como parte del protocolo de control prenatal de nuestras instituciones hospitalarias, tal como lo recomienda la ACOG de 2008 ⁽¹⁴⁾.

En Venezuela, la progesterona micronizada en óvulos, es la única presentación disponible; quedaría por establecer en investigaciones futuras, si la dosis utilizada de 100 mg es óptima, si la duración del tratamiento es la adecuada y además, se debería realizar seguimiento a los RN, para establecer posibles efectos secundarios a largo plazo. El uso de caproato de 17 α -hidroxiprogesterona in útero, como prevención para parto pretérmino, no mostró resultados adversos en los niños expuestos en un seguimiento de 4 años ⁽¹⁴⁾.

De lo antes descrito se puede concluir que el uso de progesterona micronizada, cuando se utiliza en pacientes con antecedente de partos pretérmino, demostró ser eficaz en prevenir los partos pretérmino y en reducir los días de hospitalización de los RN, por lo que se recomienda su uso en estos casos.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Mireya González por motivarnos a finalizar el trabajo y por cuidar todos los detalles.

Al Dr. José Colón por su paciencia y meticulosidad para revisarnos el trabajo y hacer las correcciones.

Al Dr. Freddy Bello por su asesoría en la parte estadística.

A los Drs. Leonel González, Jasmín Morales e Iván Paravisini por ayudarnos a reclutar a las pacientes.

REFERENCIAS

1. Dodd JM, Flenady VJ, Cincotta R, Crowther CA. Progesterone for the prevention of preterm birth: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2008;112:127-134.
2. Cabero L. Parto Prematuro. Panamericana. España. 2004:101-112.
3. Keirse M. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *BJOG*, 1990;97:149-154.
4. Yemini R, Borenstein E, Drazzen Z, Apeleman B et al. Prevention of premature labor by 17alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:574-577.
5. Erny R, Pigne A, Prouvost C, Gamberre C, Malet H et al. The effects of oral administration of progesterone for premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:525-529.
6. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:419-424.
7. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski M, Sibai B. Prevention of Recurrent Preterm Delivery by 17 Alpha-Hydroxyprogesterone Caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2379-2385.
8. Use of progesterone to reduce preterm birth. ACOG Committee Opinion No. 291. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2003;102:1115-1116.
9. Elovitz M, Wang Z. Medroxyprogesterone acetate, but not progesterone, protects against inflammation-induced parturition and intrauterine fetal demise. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:693-701.
10. Sánchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2005;105:273-279.
11. da Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357:462-469.

12. O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, DeFranco EA, Fusey S, et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:687-696.
13. DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusey S, et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improve neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:697-705.
14. Use of progesterone to reduce preterm birth. ACOG Committee Opinion No. 419. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2008;112:963-965.
15. Tita AT, Rouse DJ. Progesterone for preterm birth prevention: an evolving intervention. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:219-224.
16. Arias F. Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo. Mosby. España. 1994.
17. Creasy RK. Preterm birth prevention: where are we? *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1223-1230.
18. Schwarz BE, Milewich L, Johnston JM, Porter JC, MacDonald PC. Initiation of human parturition V. Progesterone binding substance in fetal membranes. *Obstet Gynecol* 1976;48:685-689.
19. Ríos AR. Parto prematuro. En: Zigelboim I, Guariglia D. *Clínica Obstétrica*. Editorial Disinlimed. Caracas 2001:447-455.
20. Meis P, Connors N. Tratamiento con progesterona para prevenir el parto pretérmino. *Clin Obstet Gynecol*, 2004;4:745-755.
21. Calle A, Morán F, Vallejo V, Vallejo H, Dávalos M. Evaluación de los niveles de progesterona en la amenaza del parto pretérmino. *Rev Ecuat Ginecol Obstet* 2001;8:332-337
22. Resnik R. Issues in the management of preterm labor. *J. Obstet. Gynecol. Res* 2005;31:354-358.
23. Spong C. Prediction and Prevention of Recurrent Spontaneous Preterm Birth. *Obstet Gynecol* 2007;110:405-415.

24. Sano J, Urbano R. Fibronectina fetal en secreciones cervicovaginales y parto pretérmino [Trabajo Especial de Investigación]. Caracas (DC): Universidad Central de Venezuela; 1999.
25. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ, et al. The preterm prediction study: recurrence risks of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1035-1040.
26. Sheehan P. A possible role for progesterone metabolites in human parturition. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2006;46:159-163.
27. Mesiano S, Chan E, Fitter JT, et al. Progesterone withdrawal and estrogen activation in human parturition are coordinated by progesterone receptor A expression in the myometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2924-2930.
28. Estadísticas del Servicio de Estadística y Archivo. Maternidad Concepción Palacios. 2000-2004.

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Caracas,

Responsables: Eldrys Briceño y Liliana Marín, Médicos residentes del Curso de especialización en Obstetricia y Ginecología de la Maternidad Concepción Palacios.

Título: “PARTO PRETÉRMINO: PREVENCIÓN CON EL USO DE PROGESTERONA NATURAL”.

Se me ha solicitado participar en un proyecto de investigación donde se evaluará la efectividad del tratamiento con progesterona en la prevención del parto pretérmino en pacientes de alto riesgo para esta patología.

Yo entiendo que:

1. En este estudio no se realiza ninguna prueba, examen o procedimiento diagnóstico que dañe de ninguna manera, o exponga a riesgo alguno a mi persona o al feto.
2. Cualquier pregunta que yo quiera hacer con relación a mi participación en este estudio deberá ser contestada por Eldrys Briceño y Liliana Marín.
3. Al participar en este estudio se me garantiza que ante cualquier eventualidad dentro de las pautas del estudio, podré contar con la atención médica, así como de cualquier otro servicio de este centro asistencial.
4. Yo podré retirarme de este estudio en cualquier momento sin dar razones, ni tampoco sin que esto me perjudique.
5. Los resultados de este estudio pueden ser publicados pero mi nombre o identidad no será revelado y mis datos clínicos y experimentales permanecerán en forma confidencial, a menos que mi identidad sea solicitada por la ley.
6. No recibiré beneficios materiales.
7. Mi consentimiento esta dado voluntariamente sin que haya sido forzada u obligada.

Investigador responsable:

Paciente:

Nombre: _____

C. I. N°: _____

ANEXO 2

HISTORIA CLÍNICA

Nombre: _____ Edad: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

FUR: _____ ECO 1er T: _____

Antecedentes personales: _____

Quirúrgicos: _____

Gestas ____ Paras ____ Cesáreas ____ Abortos ____ Ectópicos ____ Molas ____

Embarazo	Año	EG alcanzada	Sexo	PAN	Complicaciones
1					
2					
3					
4					

Tratamiento: OVU-P21 ____ OVU-P28 ____

Efectos adversos: _____

Cumplimiento: (número de óvulos) _____

Resultados:

Amenaza de parto pretérmino: (Especificar a qué EG, infección concomitante sí o no, ameritó hospitalización, tratamiento recibido).

Trabajo de parto: Pretérmino ____ (Semanas ____) A término ____

PAN:

Días de hospitalización del RN:

Cuadro 1

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

Parto pretérmino: Prevención con el uso de progesterona natural

Maternidad Concepción Palacios, 2009-2010

Antecedente obstétrico	Progesterona	Placebo	Valor de t
Gestas	3,5 ± 1,5	3,5 ± 1,9	0,08*
Paras	1,88 ± 1,09	1,7 ± 1,39	0,49*
Cesáreas	0,08 ± 0,27	0,20 ± 0,41	1,19*
Abortos	0,60 ± 0,81	0,58 ± 0,97	0,07*

*P > 0,05

** P < 0,05

Cuadro 2

**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN EL NÚMERO DE PARTOS
PRETÉRMINO ANTERIORES**

Parto pretérmino: Prevención con el uso de progesterona natural

Maternidad Concepción Palacios, 2009-2010

Número de partos pretérmino anteriores	Progesterona		Placebo	
	n	%	n	%
1	15	62,5	20	83,3
2	7	29,1	3	12,5
3	1	4,1	1	4,1
4	1	4,1	0	0

X^2 2,29
P > 0,05

Cuadro 3

CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTOS PRETÉRMINO PREVIOS

Parto pretérmino: Prevención con el uso de progesterona natural

Maternidad Concepción Palacios, 2009-2010

Característica Epidemiológica	Progesterona	Placebo	Valor de t
Número de partos pretérmino anteriores	1,48 ± 0,77	1,2 ± 0,50	1,49*
Semanas de pretérmino anterior	27,75 ± 8,13	30,1 ± 7,07	1,36*
Peso fetal alcanzado con el pretérmino anterior (g)	1851 ± 697	1575 ± 707	8,0**
Número de hijos vivos	1,32 ± 1,06	1,41 ± 1,66	0,22*

*P > 0,05
 ** P < 0,05

Cuadro 4

**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN LAS COMPLICACIONES DEL
PARTO PRETÉRMINO ANTERIOR**

Parto pretérmino: Prevención con el uso de progesterona natural

Maternidad Concepción Palacios, 2009-2010

Complicaciones del parto pretérmino anterior	Progesterona		Placebo	
	n	%	n	%
Retinopatía	1	4,1	1	4,1
Retardo psicomotor	1	4,1	2	8,3
Hemorragia intraventricular	1	4,1	0	0
Sepsis neonatal	0	---	1	4,1
Muerte neonatal precoz	8	33,3	9	37,5

X² 0,23

P > 0,05

Cuadro 5

RESULTADOS DEL EMBARAZO ACTUAL

Parto pretérmino: Prevención con el uso de progesterona natural

Maternidad Concepción Palacios, 2009-2010

Factor relacionado al embarazo actual	Progesterona	Placebo	Valor de z
Numero óvulos cumplidos†	47,6 ± 20,6	52,5 ± 17,7	0,88*
Amenaza de parto pretérmino (APP) ‡	9 (37,5)	8 (33,3)	0,34*
Edad gestacional de la APP (semanas) †	30,64 ± 3,40	31,43 ± 3,21	0,82*
Edad gestacional alcanzada (semanas) †	37,6 ± 0,70	37,09 ± 1,34	0,08*
Parto Pretérmino‡	3 (12,5)	7 (29,2)	3,02**
Infecciones urinarias‡	4 (16,6)	5 (20,8)	0,37*
Infecciones vaginales‡	4 (16,6)	5 (20,8)	0,37*

† Media ± DE

‡ N (%)

*P > 0,05

** P < 0,05

Cuadro 6
CARACTERÍSTICAS DE LOS RECIÉN NACIDOS
 Parto pretérmino: Prevención con el uso de progesterona natural
 Maternidad Concepción Palacios, 2009-2010

Características del Recién Nacido	Progesterona	Placebo	Valor de z
PAN (g)†	2 888,8 ± 810,98	2 952,16 ± 726,36	0,28*
TAN (cm) †	46,6 ± 10,2	48, 6 ± 4,02	0,89*
Días hospitalización RN †	2,4 ± 1,4	7,2 ± 14,6	11,6**
Ingreso a UCIN ‡	1 (4,1)	3 (12,5)	1,06*
Retén ‡	1 (4,1)	3 (12,5)	1,06*
Alojamiento conjunto ‡	21 (87,5)	18 (75)	1,12*
Muertes neonatales ‡	2 (8,3)	2 (8,3)	NA

† Media ± DE

‡ N (%)

*P > 0,05

** P < 0,05