

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIO DE POSGRADO



"PROGESTERONA MICRONIZADA COMO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE TRABAJO DE PARTO PRETÉRMINO"

FIONA KARLA GABRIELA MOREIRA CABRERA

Tesis

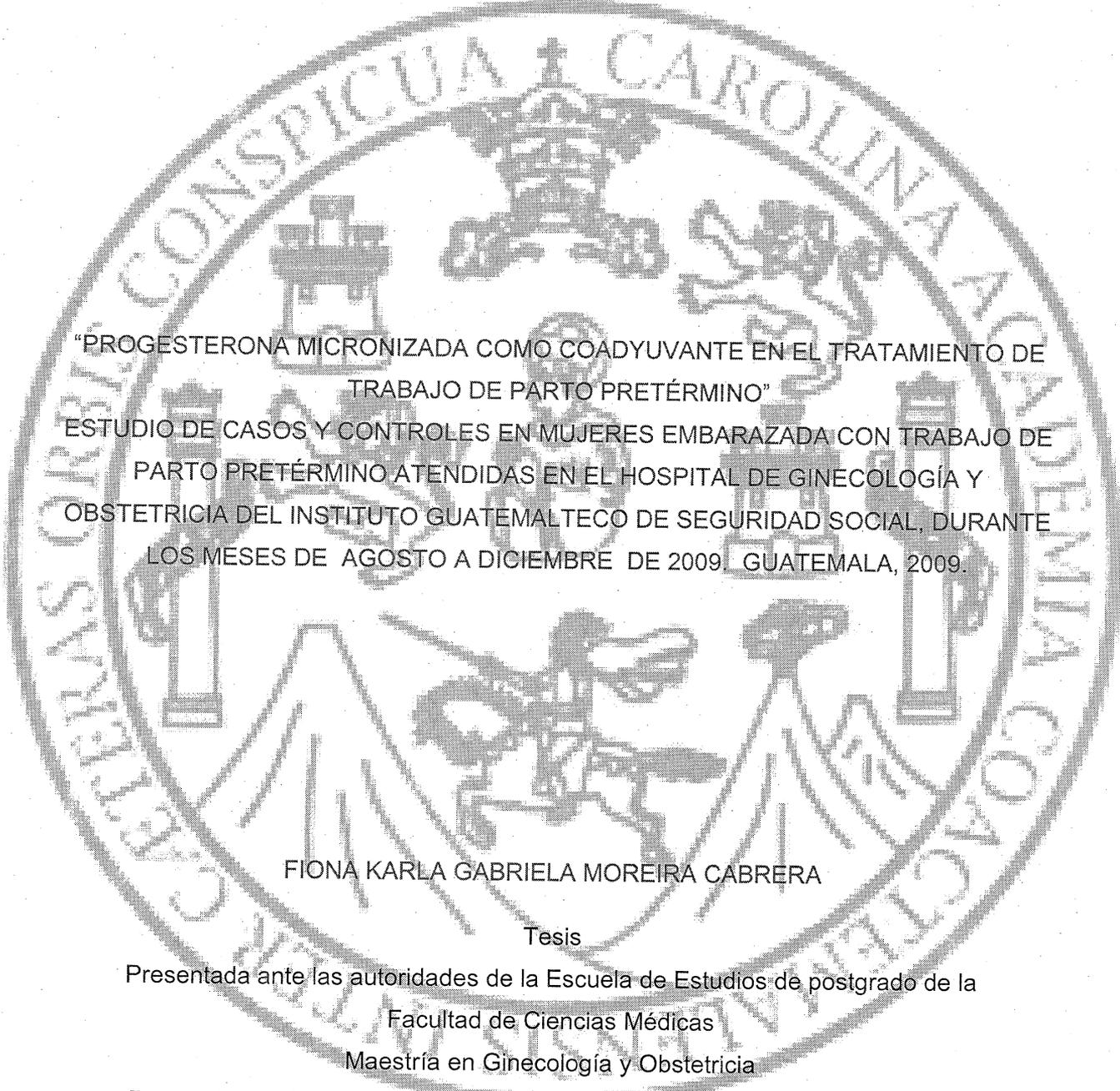
Presentada ante las autoridades de la Escuela de Estudios de postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas

Maestría en Ciencias de la Ginecología y Obstetricia

Para obtener el grado de Maestra en Ginecología y Obstetricia

Guatemala Octubre del 2012

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIO DE POSGRADO



"PROGESTERONA MICRONIZADA COMO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE  
TRABAJO DE PARTO PRETÉRMINO"  
ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN MUJERES EMBARAZADA CON TRABAJO DE  
PARTO PRETÉRMINO ATENDIDAS EN EL HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA DEL INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL, DURANTE  
LOS MESES DE AGOSTO A DICIEMBRE DE 2009. GUATEMALA, 2009.

FIONA KARLA GABRIELA MOREIRA CABRERA

Tesis

Presentada ante las autoridades de la Escuela de Estudios de postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ginecología y Obstetricia

Para obtener el grado de Maestra en Ciencias de la Ginecología y Obstetricia  
Guatemala Octubre del 2012



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HACE CONSTAR QUE:**

La Doctora: Fiona Karla Gabriela Moreira Cabrera

Carné Universitario No.: 100016426

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ginecología y Obstetricia, el trabajo de tesis **"Progesterona micronizada como coadyuvante en el tratamiento de trabajo de parto pretérmino"**.

Que fue asesorado: Dr. Jorge David Alvarado Andrade

Y revisado por: Dr. Jorge David Alvarado Andrade

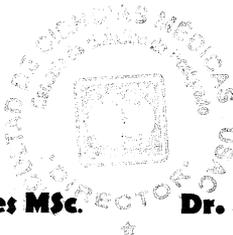
Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para mayo 2012.

Guatemala, 20 de abril de 2012

**Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.**

Director

Escuela de Estudios de Postgrado



**Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.**

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades



/lamo

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala, 9 de marzo de 2012

Doctor

**Luis Alfredo Ruiz Cruz**

Coordinador General del Programa de Maestrías y Especialidades  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala

Estimado doctor Ruiz:

Deseo que sus actividades diarias sean de éxito, el motivo de la presente es informarle que he revisado el Informe Final de la Tesis titulada: "**PROGESTERONA MICRONIZADA COMO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE TRABAJODE PARTO PRETÉRMINO**", presentado por la **Dra. Fiona Karla Gabriela Moreira Cabrera**, carné 100016426, el cual ha cumplido con todos los requisitos para su aval establecidos por la Maestría en Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y por la Universidad de San Carlos de Guatemala, pudiendo continuar con todos los trámites correspondientes para la impresión de tesis y realización del acto de graduación.

Sin otro particular, me suscribo de usted,

Atentamente



Dr. Edgar Rodolfo  
Méndez  
Médico y Cirujano  
Especialista G. 350

**Dr. Edgar Rodolfo Herrarte Méndez**

Coordinador Docente Maestría en Ginecología y Obstetricia  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social  
Universidad de San Carlos de Guatemala



**Vo. Bo. Dr. Ricardo Walter García Manzo**

Coordinador Específico de Programas de Postgrados  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala

Dr. Ricardo García Manzo  
Médico y Cirujano  
Especialista G. 350  
Col. 2.512

Guatemala, 9 de marzo de 2012

Doctor  
**Ricardo Walter García Manzo**  
Coordinador Específico de Programas de Postgrado  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

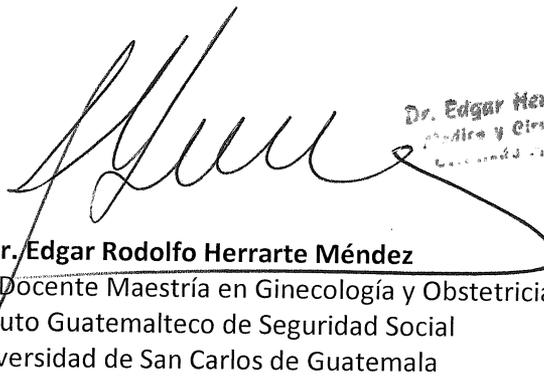
Estimado doctor García Manzo:

De la manera más atenta me dirijo a usted deseando que sus labores diarias sean de éxito.

El motivo de la presente es informarle que la **Dra. Fiona Karla Gabriela Moreira Cabrera**, carné 100016426, realizó su Maestría en Ginecología y Obstetricia en el Hospital de Ginecobstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social aprobando los cursos y exámenes satisfactoriamente. Así mismo en septiembre de 2011, fue aprobado su examen de tesis por lo cual solicito su revisión y autorización para la impresión de la misma.

Sin otro particular y agradeciendo su atención a la presente, me suscribo,

Atentamente,



Dr. Edgar Herrarte  
Médico y Cirujano  
Universidad de San Carlos

**Dr. Edgar Rodolfo Herrarte Méndez**  
Coordinador Docente Maestría en Ginecología y Obstetricia  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social  
Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala, 9 de marzo del 2012

Doctor  
**Ricardo Walter García Manzo**  
Coordinador Especifico de Programas de Postgrado  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

Estimado Doctor García Manzo:

Por este medio le informo que asesoré el contenido del Informe Final de Tesis con el título **“PROGESTERONA MICRONIZADA COMO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE TRABAJO DE PARTO PRETÉRMINO”**, presentado por la **Dra. Fiona Karla Gabriela Moreira Cabrera**, carné 100016426, el cual apruebo por llenar los requisitos solicitados por la Maestría en Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me suscribo de usted,

Atentamente,

  
**Dr. Jorge David Alvarado Andrade**

*Asesor de Tesis*

Docente de Investigación Maestría en Ginecología y Obstetricia  
Especialista A de Ginecología y Obstetricia  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

**Dr. Jorge D. Alvarado**  
PROGRAMA DE INVESTIGACION  
IGSS - USAC

Guatemala, 9 de marzo de 2012

Doctor  
**Ricardo Walter García Manzo**  
Coordinador Específico de Programas de Postgrado  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

Estimado Doctor García Manzo:

Por este medio le informo que revisé el contenido del Informe Final de Tesis con el título **“PROGESTERONA MICRONIZADA COMO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE TRABAJO DE PARTO PRETÉRMINO”**, presentado por la **Dra. Fiona Karla Gabriela Moreira Cabrera, carné 100016426**, el cual apruebo por llenar los requisitos solicitados por la Maestría en Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me suscribo de usted,

Atentamente,



**Dr. Jorge David Alvarado Andrade**

Revisor de Tesis

Docente de Investigación Maestría en Ginecología y Obstetricia  
Especialista A de Ginecología y Obstetricia  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

**Dr. Jorge D. Alvarado**  
PROGRAMA DE INVESTIGACION  
IGSS - USAC

## DEDICATORIA

A Dios todopoderoso que me dio la vida y Quien esta presente en cada momento de la misma para guiar mis pasos y llenarme de amor y sabiduría. A María Auxiliadora por ser mi guía cada día.

A mi esposo Alejandro José Díaz Jiménez y a mi hijita: Daniela Alejandra Díaz Moreira por existir y enseñarme el significado del amor.

A mis padres: César Moreira López y María Estela Cabrera de Moreira por su amor, entrega, paciencia y sacrificio; mi eterno agradecimiento y amor.

A mis hermanos: Raúl y Javier Moreira Cabrera; a mis abuelitas: Carlota López Ramírez y Teodora Marroquín Lima y demás familia por su amor y apoyo.

A la Universidad de San Carlos, a la Facultad de Ciencias Médicas y al instituto Guatemalteco de Seguridad Social por brindarme la oportunidad de desarrollarme como profesionales

A cada uno de los miembros del comité docente e investigación por sus sabias enseñanzas y por el tiempo invertido en la realización de este estudio.

## RESUMEN

Considerando que las complicaciones del embarazo y refiriéndonos específicamente a trabajo de parto pre término, la prematurez sigue siendo la principal causa de morbimortalidad neonatal en los países en desarrollo, y es responsable del 60 a 80 % de las muertes neonatales de los recién nacidos sin malformaciones. Si bien los nacimientos en este grupo representan el 1 al 2 % de todos los partos, ellos son responsables de cerca del 50 % de la morbilidad neurológica a largo plazo y del 60 % de la morbi- mortalidad neonatal.

Según el departamento de estadística del HGO IGSS Pamplona del mes de julio a diciembre del año 2007, hubo 1055 casos de trabajo de parto pretérminos los cuales fueron detectados solamente en la emergencia, no existen datos acerca de ingresos en otros servicios, ni edad gestacional y el seguimiento de los mismos

Se realizó un estudio de serie de casos y controles. **Caso** fue un paciente que curso con trabajo de parto pretermino y que se le administró tratamiento tocolítico con ritodrina y progesterona micronizada, a los **controles** solo se les adminstró tratamiento solo con ritodrina atendidas en labor y partos del Hospital de Ginecología y obstetricia en los meses de noviembre y diciembre del 2009. Todos fueron entrevistados, examinados físicamente, y sus expedientes médicos.

Los resultados obtenidos teniendo, en cuenta el objetivo principal del estudio que era determinar si la progesterona micronizada intravaginal, como coadyuvante del tratamiento del trabajo de parto pretérmino (TPP), ofrece mejores resultados que la terapia convencional, se llega a la conclusión que edad gestacional, antecedentes de TPP, la paridad, la estancia hospitalaria fue similar en casos y controles.

Los casos tuvo una menor incidencia de reingreso, un mayor numero de pacientes logro controlar el TPP, así como menor porcentaje de resolución del embarazo.

## INDICE

RESUMEN	II
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
3. OBJETIVOS	27
4. MATERIAL Y METODOS	28
5. RESULTADOS	34
6. ANALISIS, DISCUSION,CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	38
7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	42
8. ANEXOS	45

## INDICE DE TABLAS

TABLA 1	34
TABLA 2	34
TABLA 3	35
TABLA 4	35
TABLA 5	36
TABLA 6	36
TABLA 7	37

## 1. INTRODUCCION

Considerando que las complicaciones del embarazo y el parto son una de las principales causas de morbilidad en mujeres en edad reproductiva y neonatal , es innegable la importancia de la atención prenatal brindado por personal calificado.

La morbilidad y mortalidad materna como consecuencia del trabajo de parto pretérminos es rara, los efectos maternos más frecuentes son los sentimientos de no ser capaces de culminar su función reproductora, el segundo problema materno mas frecuente es el desarrollo de endometritis postparto. En contraste con el buen pronóstico de la madre después de un buen trabajo de parto pretérmino, el efecto de esta situación para el feto es devastador, la mortalidad neonatal es elevada y la morbilidad neonatal es frecuente y grave. A continuación se menciona la incidencia del parto pretérmino en distintas regiones del mundo en periodo comprendido que va de 1990 al 2005: america latina 7.7%, África 9'9 %, Asia 9.3 % Norteamerica 10.6 % Europa 5.9 % y Oceanía 5.8 %.

En el siguiente estudio se pretendió determinar la eficacia de la progesterona como coadyuvante del tratamiento del trabajo de parto pretérmino (TPP), Esto se realizó en labor y parto, utilizando además del tratamiento protocolizado en HGO IGSS Pamplona, que corresponde a hidratación, tratamiento tocolítico intravenoso, reposo en cama, además del estudios de monitoreo del bienestar fetal; aunado a esto se administrará progesterona vía intravaginal. Se determinó al azar un **caso** (tratamiento tocolítico+ progesterona) por cada 2 **controles** (tratamiento tocolítico solo).

Para determinar la eficacia de la progesterona como coadyuvante del tratamiento para TPP, se realizó seguimiento de las pacientes al estar ya trasladadas a CPP al haber resuelto ya el caso, se revisó los expedientes médicos de las pacientes con esta patología, en las cuales se obtuvo los siguientes datos: periodo de estancia hospitalaria, edad gestacional en que ocurrió el suceso, si hubo recurrencia de este mismo suceso, y si la paciente logro llegar a término y o no, determinar el porcentaje de pacientes que utilizaron progesterona vrs tocolítico solamente y no lograron, asi como el porcentaje de pacientes que llegaron a termino utilizando solo tocoliticos o progesterona + tocolíticos. Todo esto para

determinar la eficacia del uso de la progesterona como factor protector casos con trabajo de parto pretermino. (23)

Los resultados principales obtenidos fueron de 102 pacientes, 68 controles y 34 casos. La mediana de edad en general fue de 24 años, +/- 5, la media de edad gestacional mas frecuente en ambas fue 31 semanas. En el porcentaje de los casos tuvo menor antecedentes de TPP (59%) que los controles (70%) (odds ratio 0.5). La paridad mas frecuente en los controles fue de 1 a 2 embarazos previos. Con respecto a los reingresos por TPP en los controles fue 29% y casos 24%, teniendo los últimos menos reingresos, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. La necesidad de resolución del embarazo en los controles fue de 14% y en los casos fue de un 12%. La estancia hospitalaria promedio fue de 5.5 días.

Por lo que se concluyó que los casos tuvo una menor incidencia de reingreso, un mayor numero de pacientes logro controlar el TPP, logrando el grupo de los casos tener menor porcentaje de resolución del embarazo en comparación con los controles pero esto no es estadísticamente significativos, por lo que se acepta la hipótesis nula la cual refiere que: " La aplicación de progesterona micronizada, asociada al tratamiento tocolítico estandarizado, durante el tratamiento del trabajo de parto pretermino tiene la misma evolución y recurrencia de trabajo de parto pretermino durante el mismo embarazo, que las pacientes que solo se les administro tratamiento tocolítico estandarizado".

## 2. ANTECEDENTES

Parto pretérmino se define como parto con contracciones uterinas frecuentes dolorosas, regulares que originan el borramiento y la dilatación progresiva del cuello cervical que se producen entre las 28 y las 36 semanas de gestación.

La prematurez es la principal causa de mortalidad neonatal, así como de una parte considerable de la morbilidad a corto y largo plazo relacionada con el nacimiento. El parto de pretérmino espontáneo es responsable de más de un 50 % de los nacimientos de pretérmino, y su etiología así como su manejo sigue siendo causa de discusión.

La incidencia de parto pretérmino a nivel mundial fluctúa entre un 6 a 10%. Un tercio de estos prematuros corresponden al grupo de parto pretérmino idiopático, es decir, aquellos originados en un inicio espontáneo del trabajo de parto pretérmino. Las embarazadas con antecedentes un parto pretérmino idiopático previo tienen un riesgo cercano al 30% de tener un nuevo parto pre término. Existen pocas medidas efectivas para prevenir la recurrencia del parto pre término en mujeres de riesgo. Se ha reportado que el uso de la progesterona podría ser de utilidad como medida preventiva del riesgo de parto pretérmino. A continuación se menciona la incidencia del parto pretérmino en distintas regiones del mundo en periodo comprendido que va de 1990 al 2005: américa latina 7.7%, África 9'9 %, Asia 9.3 % Norteamérica 10.6 % Europa 5.9 % y Oceanía 5.8 %. Existe una revisión sistemática 24 que incluye seis investigaciones clínicas aleatorizadas que demostró que el caproato de hidroxiprogesterona es efectivo usado en forma profiláctica para prevenir el trabajo de parto pre término (Odds Ratio de 0.50, IC 95% 0.30 a 0.85) . (19).

Refiriéndonos específicamente a trabajo de parto pre término, la prematurez sigue siendo la principal causa de morbimortalidad neonatal en los países en desarrollo, y es responsable del 60 a 80 % de las muertes neonatales de los recién nacidos sin malformaciones. Como el riesgo de morbimortalidad en los nacimientos cercanos al término es baja, la mayor atención está focalizada en el parto pre término temprano (menor de 32 semanas). Si bien los nacimientos en este grupo representan el 1 al 2 % de todos los partos, ellos son responsables de cerca del 50 % de la morbilidad neurológica a largo plazo y del 60 % de la mortalidad neonatal. Por lo que se considera de gran importancia realizar estudios en los cuales se aporte otro medio eficaz para el tratamiento de TPP, así como aportar otro medio para lograr llegar a término la mayoría de embarazos y la detección temprana del mismo y

los factores causales; también conocer la recurrencia de esta patología en esta institución, y aportar medidas necesarias para prevenir y tratar el trabajo de parto pretérminos.

Según el departamento de estadística del HGO IGSS Pamplona del mes de julio a diciembre del año 2007, hubo 1,055 casos de trabajo de parto pretérminos que ameritaron ingreso a labor y partos, los cuales fueron detectados solamente en la emergencia, no se tiene datos sobre los ingresos realizados desde la consulta externa, ni tampoco se obtuvieron datos acerca de la edad gestacional de cada uno de los casos, ni el seguimiento de los mismo, si lograron llegar a término o el índice de recurrencia de trabajo de parto pretérmino.

## **TRABAJO DE PARTO DE PRETERMINO**

El trabajo de parto de pre término es definido como la presencia de contracciones regulares y modificaciones cervicales antes de las 37 semanas de gestación. El trabajo de parto de pre término espontáneo es responsable del 40 al 50 % de los partos de pre término aproximadamente, mientras que el resto de estos nacimientos resultan de la Rotura Prematura de Membranas (RPM) (25 a 40 %) y de indicaciones de interrupción del embarazo antes del término (20 a 25 %).

Existen algunas teorías acerca de la iniciación del trabajo de parto, como ser: 1) disminución brusca de los niveles de progesterona (demostrada en ovejas), 2) liberación de ocitocina (si bien los niveles de ocitocina y su clearance son estables durante todo el embarazo y no aumentan antes del trabajo de parto) y 3) activación decidual prematura (ocurriría en el contexto de una infección oculta del tracto genital superior). Esta última teoría podría ser la más probable. (2)

Existe cada vez más evidencia que la infección de la decidua, de las membranas ovulares y del líquido amniótico se asocia con el parto de pre término. La corioamnionitis clínica complica el 1 al 5 % de los embarazos de término y casi el 25 % de los partos de pre término, existiendo varios estudios que demostraron mayor incidencia de corioamnionitis histológica y en cultivos de líquido amniótico en partos de pre término que en aquéllos de término. Los organismos que se han relacionado con la corioamnionitis histológica incluyen:

Ureaplasma Urealyticum, Micoplasma Hominis, Gardnerella Vaginalis, Peptoestreptococo y Bacteroides. (1)

### **Factores de riesgo**

La raza es un factor de riesgo significativo de parto de pre término. Las mujeres de raza negra tienen una tasa de prematuridad del 16 al 18 %, comparado con el 7 al 9 % en mujeres blancas. La edad es también otro factor de riesgo, las mujeres menores de 17 y mayores de 35 años, tienen mayor riesgo de presentar parto pre término. El bajo nivel cultural así como también el bajo nivel socioeconómico son factores de riesgo, aunque éstos son dependientes el uno del otro.

La contribución relativa de las diferentes causas de parto de pre término, varía según la raza. Por ejemplo, el trabajo de parto pre término espontáneo conduce comúnmente al parto pre término en las mujeres blancas, mientras que la RPM pre término es más frecuente en las mujeres negras.(27)

También varios factores conductuales aumentan el riesgo de parto de pre término. Tanto la ganancia de peso escasa como la excesiva, y el bajo índice de masa corporal (menos de 19.8 kg/m<sup>2</sup>) aumentan el riesgo de parto de pre término

El hábito de fumar juega un papel mucho más significativo en el retardo del crecimiento intrauterino que en el parto pre término. Sin embargo, las mujeres fumadoras tienen 20 a 30 % más probabilidad de tener un parto de pre término.(5)

La historia de un parto pre término previo sigue siendo uno de los factores de riesgo más importantes. El riesgo de recurrencia de un parto pre término en mujeres con antecedentes de prematuridad, oscila entre 17% y 40 % y parece depender de la cantidad de partos pretérminos previos. La literatura ha reportado que una mujer con parto pre término previo, tiene 2.5 veces más riesgo de presentar un parto pre término espontáneo en su próximo embarazo. Cuanto más temprana es la edad gestacional en que se produjo el parto pre término anterior, mayor el riesgo de un nuevo parto de pre término espontáneo y precoz.

El embarazo múltiple constituye uno de los riesgos más altos de prematurez. Casi el 50 % de los embarazos dobles y prácticamente todos los embarazos múltiples con más de dos fetos, terminan antes de completar las 37 semanas , siendo su duración promedio, más

corta cuanto mayor es el número de fetos que crecen in útero en forma simultánea (36 semanas para los gemelares, 33 para los triples y 31 para los cuádruples).(3)

La metrorragia de la segunda mitad del embarazo, sea por desprendimiento de placenta marginal o por placenta previa, es un factor de riesgo tan importante como el embarazo múltiple. El sangrado del segundo trimestre no asociado con placenta previa o desprendimiento, también se ha asociado en forma significativa al parto pre término.

Otros factores de riesgo que se han asociado con prematuridad han sido: oligo y polihidramnios, cirugía abdominal materna en el segundo y tercer trimestre (por aumento de la actividad uterina) y otras condiciones médicas maternas como diabetes pre existente o diabetes gestacional e hipertensión (esencial o inducida por el embarazo). Sin embargo, los nacimientos de pre término en estos casos, se debieron a interrupciones programadas por complicaciones maternas más que a partos de pre término espontáneos. La bacteriuria asintomática y otras infecciones sistémicas como neumonía bacteriana, pielonefritis y apendicitis aguda, provocan un aumento de las contracciones uterinas por lo que se asocian con la prematuridad.

La presencia de contracciones uterinas ha sido descrita como un factor de riesgo potencialmente importante de prematuridad. Nageotte evaluó la actividad uterina en 2500 mujeres (se excluyeron aquellas con sangrado vaginal, RPM pre término, gestación múltiple e hidramnios) que habían tenido parto de pre término, de término y de post término. Los autores demostraron un aumento en la actividad uterina que comenzaba 6 semanas antes del parto, independientemente de la edad gestacional en el momento del nacimiento. Ocurría un aumento paulatino en la frecuencia de las contracciones uterinas dentro de las 72 horas del parto en los tres grupos. Lamentablemente, estas pacientes dependían de la tocodinamometría para determinar este aumento en la frecuencia. A pesar de haber sido instruidas para autoreconocer las contracciones, ellas sólo pudieron identificar el 15 % de las detectadas por tocodinamometría. Copper y colaboradores evaluaron el uso de la tocodinamometría y el examen del cuello a las 28 semanas en 589 primíparas, para identificar a las pacientes con riesgo de parto pre término. Los investigadores notaron que la presencia de una consistencia cervical blanda o mediana fue el mejor predictor para el parto pre término espontáneo. En este estudio, el riesgo de parto de pre término espontáneo, aumentaba de 4.2% para aquellas mujeres sin contracciones a 18.2% para aquellas que tenían cuatro o más contracciones en 30 minutos. Un estudio reciente de las Unidades de

Medicina Materno-Fetal del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano también encontró una asociación entre la presencia de contracciones y parto pre término. (6)

Sin embargo, debido a la gran similitud en la frecuencia de contracciones entre las mujeres que tenían un parto de término y aquellas que tuvieron un parto de pre término, el monitoreo de la frecuencia de las contracciones no se mostró útil para definir una población con alto riesgo de parto pre término espontáneo. Debido a esto, y a otras razones, el uso del monitoreo domiciliario de la actividad uterina no demostró beneficio clínico alguno, ya que no redujo los partos pre término.

### **Predictores bioquímicos y ecográficos**

Si bien, como ya se dijo anteriormente, los procesos fisiológicos mediante el o los cuales se desencadena el trabajo de parto todavía se desconocen, se han identificado varios marcadores bioquímicos que podrían ayudar a predecir el trabajo de parto de pre término.(13)

El más destacado es la fibronectina fetal, una glucoproteína que se encuentra en la matriz extracelular, y cuyo hallazgo en vagina o cérvix respondería a una activación coriodecidual. Habitualmente la dosificación de fibronectina en las secreciones cérvico-vaginales es negativa desde las 20 semanas hasta el término. La detección de niveles cervicovaginales de fibronectina fetal está fuertemente asociada con un aumento del riesgo de parto de pretérmino.(2)

En la práctica clínica la característica más importante de la prueba de fibronectina fetal es el valor predictivo negativo. En mujeres con amenaza de parto de pre término, si el test es negativo, menos del 1 % tendrán su parto en las próximas 2 semanas, comparado con un 20 % de las que tienen una prueba positiva.

A medida que el trabajo de parto avanza, el cuello se acorta, se ablanda, se desplaza hacia delante y se dilata. El tacto vaginal es el método tradicional para detectar la maduración del cuello. Sin embargo cuantificar estos cambios es a menudo difícil. La ecografía vaginal ofrece una forma más objetiva de registrar las modificaciones del cuello. En mujeres asintomáticas, los cambios cervicales descritos mediante la ecografía, como la tunelización y el acortamiento, tienen un valor predictivo positivo para el parto pre término.

Okitsu y colaboradores describieron que las alteraciones en la longitud del cuello son detectables por ecografía aproximadamente 10 semanas antes del parto, sin embargo por tacto vaginal se detectan 3 o 4 semanas antes. (21)

No es sencillo desde el punto de vista clínico determinar si las mujeres que presentan síntomas de parto pre término, como contracciones o dilatación del cuello, están realmente en trabajo de parto pre término. Numerosos estudios muestran que entre un 50 a 75 % de las pacientes con ese diagnóstico terminan teniendo un parto de término. Por este motivo, las mujeres tradicionalmente son observadas durante algunas horas esperando algún cambio en el cuello antes de decidir administrar algún tocolítico, corticoides o enviarla a su casa. En muchos casos, no se puede decir con seguridad si la mujer está o no en trabajo de parto. Durante los últimos años se ha observado que la presencia de fibronectina fetal, y quizás un cuello acortado diagnosticado por ecografía, podrían permitir separar aquellas mujeres que no se encuentran en trabajo de parto, de aquellas que tienen un riesgo aumentado de parto pre término. Por lo tanto, en aquellas mujeres con diagnóstico dudoso, una estrategia razonable podría ser realizar estas pruebas. Con una prueba de fibronectina negativa, y una longitud cervical por ecografía de 30 mm o más, la probabilidad de tener un parto pre término es menor al 1 % y por lo tanto podrían ser enviadas a su casa sin tratamiento. (4)

## **Prevención**

Conceptualmente, la prevención del parto pre término se ha enfocado en dos áreas: 1. reduciendo los factores de riesgo descritos anteriormente, y 2. mejorando la calidad de vida, aumentando el aporte nutricional y de los ingresos y reduciendo el estrés físico y emocional. Aunque no existen revisiones de estos temas, puede decirse que estos programas no han sido efectivos en los países desarrollados para reducir la incidencia de parto pre término.

Otros programas dirigidos a disminuir la incidencia de parto pre término se han focalizado en el tamizaje para la detección de contracciones uterinas prematuras y cambios cervicales antes del inicio del verdadero trabajo de parto. Estos programas incluyen: 1) educación de las pacientes para reconocer las contracciones prematuras, 2) la vigilancia continua por el profesional, de los cambios cervicales, y 3) el monitoreo domiciliario de la actividad uterina. Los programas educativos generalmente entrenan a las mujeres para

reconocer los síntomas del trabajo de parto pre término, como ser las contracciones uterinas, la presión pélvica y la pérdida vaginal. Además se han implementado los exámenes vaginales semanales con el fin de detectar cambios cervicales tempranos. (7)

Existen algunas explicaciones acerca de por qué estas intervenciones no han disminuido la tasa de parto pre término. Por ejemplo, el nivel de educación y supervisión puede ser inadecuado. Uno de los motivos más importantes puede ser que los síntomas tempranos de trabajo de parto pre término son subestimados y las mujeres no perciben las contracciones hasta que el trabajo de parto está relativamente avanzado. Para evitar esto, se ha propuesto el monitoreo domiciliario de la actividad uterina. Si bien estudios pequeños han demostrado una disminución significativa en el parto pre término utilizando esta práctica, los estudios de mayor tamaño muestral mostraron que esta intervención era poco beneficiosa para reducir la frecuencia de parto pre término. Una causa para este fracaso es que las intervenciones disponibles para tratar el trabajo de parto pre término temprano una vez que éste es detectado, no son en su mayoría efectivas.(16)

## **TRATAMIENTO**

Todas las intervenciones consideradas tienen los siguientes objetivos:

- 1) inhibir o reducir la fuerza y la frecuencia de las contracciones, retrasando el momento del parto, y
- 2) mejorar el estado fetal antes del parto pre término.

### **a. Reposo en cama**

Es la más común de todas las intervenciones orientadas a disminuir el parto de pre término. A pesar de ello, no existe ningún trabajo prospectivo randomizado que haya evaluado en forma independiente la efectividad del reposo en cama para la prevención del trabajo de parto pre término o su tratamiento en embarazos de fetos únicos. (16)

Existen cuatro investigaciones clínicas aleatorizadas que evaluaron el reposo hospitalario para la prevención y/o tratamiento del parto pre término en el embarazo gemelar;

dos estudios no encontraron beneficios y dos mostraron un aumento en el parto pre término. Por lo tanto si bien parecería razonable indicar la reducción de la actividad física en pacientes con riesgo de prematurez, no existe evidencia de que esta intervención, especialmente cuando se extiende a reposo en cama absoluto, reduzca el parto pre término. De hecho en el embarazo gemelar puede ser perjudicial.

Por lo tanto no existe evidencia que respalde la indicación del reposo en cama para prevenir o tratar el parto pre término.(10)

### **b. Hidratación/Sedación**

La hidratación oral o endovenosa es otra de las intervenciones más comunes. Algunos profesionales la utilizan para diferenciar el falso del verdadero parto de pre término. Existen pocos estudios aleatorizados que evalúen esta intervención y ninguno de ellos demostró que la hidratación fuera efectiva. Por otra parte, esta práctica puede asociarse con una mayor incidencia de edema agudo de pulmón por sobrehidratación.

La sedación es otra estrategia utilizada frecuentemente para diferenciar el verdadero trabajo de parto pre término de las contracciones uterinas prematuras. No existe evidencia científica que documente la efectividad de esta intervención.

No debe recomendarse la hidratación endovenosa y/o la sedación para reducir el parto pre término ni para diferenciar el verdadero del falso trabajo de parto pre término. (13)

### **c. Progesterona**

Su principal fuente es en el ovario, aunque también pueden sintetizarse en las glándulas adrenales y el hígado. Tienen una estructura que se describe como derivada del núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno, núcleo del que derivan los esteroides cuya arquitectura molecular es igual a la del colesterol.(17)

La **progesterona** actúa principalmente durante la segunda parte del ciclo menstrual, frenando los cambios proliferativos endometriales que inducen los estrógenos y estimulando los cambios madurativos, preparando así al endometrio para la implantación del embrión. Estos efectos también ocurren en la mama. La progesterona también se encarga de

engrosar y mantener sujeto al endometrio en el útero: al bajar sus niveles, el endometrio se cae, produciendo la menstruación.

Los siguientes son rangos normales con base en ciertas fases del ciclo menstrual y del embarazo:

- En la mujer (pre ovulación): menos de 1 ng/mL
- En la mujer (mitad del ciclo): 5 a 20 ng/mL
- En el hombre: menos de 1 ng/mL
- Pos menopausia: menos de 1 ng/mL
- Primer trimestre: 11.2 - 90.0 ng/mL
- Segundo trimestre: 25.6 - 89.4 ng/mL
- Tercer trimestre: 48.4 - 42.5 ng/mL

Nota: ng/mL = nanogramos por mililitro

Basado en la teoría de la disminución brusca de progesterona en el inicio del trabajo de parto, el uso de progesterona y otras progestinas despertó interés en el tratamiento del parto de pre término. Existe una revisión sistemática 24 que incluye seis investigaciones clínicas aleatorizadas que demostró que el caproato de hidroxiprogesterona es efectivo usado en forma profiláctica para prevenir el trabajo de parto pre término (Odds Ratio de 0.50, IC 95% 0.30 a 0.85) . (19)

Se realizó un estudio randomizado que proporcionó mayor información sobre la eficacia de la progesterona para prevenir el trabajo de parto pre término, el reporte de Fonseca et al., se refería al riesgo elevado de desarrollar parto pre término espontaneo en mujeres en quienes se realizó ultrasonido vaginal a las 20 a 25 semanas de gestación, encontrando cuello cervical corto (15mm o menos). Este estudio se realizó en 413 mujeres, de las cuales fueron asignadas a en forma randomizada a recibir progesterona micronizada intravaginal (200 mg cada noche) o placebo desde las 24 a 34 semanas de gestación.

El resultado primario evaluado fue parto espontaneo antes de las 34 semanas. Resultados: el parto espontáneo antes de las 34 semanas fue menos frecuente en el grupo de progesterona que en el grupo placebo (19.2% vs. 34.4%;RR 0.56; IC 95%: 0.36-0.86) La progesterona fue asociada a una reducción no significativa de la morbilidad neonatal (8.1% vs. 13.8; RR 0.59; IC 95%: 0.26-1.25; p=0.17). No hubo eventos adversos serios asociados

al uso de progesterona. Conclusiones: en mujeres con cuello uterino corto, el tratamiento con progesterona reduce las tasas de parto pre término espontáneo.

*Resultados:* La tasa de parto prematuro antes de 34 semanas fue menor en el grupo de pacientes con progesterona que en el grupo placebo (19,2% vs. 34,4%; RR: 0,56; IC95%: 0,36-0,86). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en resultados secundarios. No hubo diferencias respecto a los efectos adversos del tratamiento entre ambos grupos.

El estudio aportó conocimiento nuevo respecto a la utilidad y seguridad de la progesterona micronizada en prevención de parto prematuro en embarazadas con cuello corto, pesquisadas mediante screening con ecografía transvaginal de la población general. No se demostró reducción en la tasa de complicaciones neonatales, sin embargo, el estudio no tenía poder para hacerlo. Es discutible la conveniencia de cervicometría rutinaria entre las 20 y 24 semanas de gestación para reducir el riesgo de parto prematuro en mujeres sin factores de riesgo. Sólo un 1,7% de la población analizada fue detectada con cuello corto, por lo que se requerirán 412 ecografías de screening para prevenir 1 parto prematuro si todas las pacientes con cérvix menor a 15 mm son tratadas del modo indicado en este estudio.(21)

Otro estudio realizado por rouge et al., define que el uso de 17 acetatomedroxiprogesterona (250 mg IM) en pacientes con embarazo gemelar, fue ineficaz para prevenir la recurrencia de trabajo de parto pre término en pacientes menores de 35 semanas gestacionales además de presentar algunos riesgos fetales, pero este estudio no tuvo significancia estadística.

Los agentes progestacionales se han recomendado para la profilaxis del trabajo de parto pre término por su actividad relajante de la musculatura lisa uterina. En una revisión sistemática de la biblioteca Cochrane se incluyen 6 investigaciones que evalúan la intervención y muestran que produce una reducción de casi el 50% en la incidencia del parto pre término (RP: 0.53, IC 95%: 0.20 a 1.05) resultado que no es estadísticamente significativo. A pesar de su tendencia a reducir el trabajo de parto pre término, la progesterona no reduce la morbilidad y mortalidad perinatales.(23)

#### **d. Tocolítico**

Drogas Beta simpaticomiméticos: De los tres tipos de receptores  $\beta$  adrenérgicos, los  $\beta_2$  son los que se encuentran en el útero, y su estimulación provoca la relajación de la fibra muscular lisa uterina. Si bien se han descrito agentes  $\beta_2$  selectivos, (ritodrina, terbutalina, en algunos países fenoterol) todos en alguna medida estimulan los otros receptores Beta, de allí los efectos secundarios. Las drogas  $\beta_2$  selectivas son las de primera elección en el tratamiento del trabajo de parto pre término.(11)

La Ritodrina es la única medicación aprobada por la Food and Drug Administration de EEUU para el tratamiento del trabajo de parto pre término a partir de los estudios de Barden y Merkatz donde se demostró su efectividad en relación a otros tocolítico y con menores efectos secundarios. Estos estudios iniciales también sugirieron una mayor duración de los embarazos con disminución de la morbimortalidad neonatal.

Sin embargo, posteriormente el Grupo Canadiense de Investigación sobre el Trabajo de Parto de Pretérmino realizó una investigación clínica aleatorizada multicéntrica que comparó ritodrina con un placebo. Este estudio mostró que, si bien el tratamiento con ritodrina prolongaba el parto por 24 horas, no mejoraba otros resultados perinatales en forma significativa. . Similares resultados mostró King 30 en una revisión sistemática que incluyó 16 investigaciones clínicas aleatorizadas que estudió 890 mujeres. Los dos estudios fueron realizados antes del uso masivo de esteroides antenatales. Aunque la administración de ritodrina puede ser oral o intravenosa, el tratamiento usualmente comienza con una infusión endovenosa. La tasa de infusión inicial recomendada era de 100 $\mu$  por minuto. Sin embargo, actualmente se sugiere una infusión inicial de 50 $\mu$  por minuto con una tasa máxima de 350 $\mu$  por minuto, debiendo disminuir la dosis al cesar las contracciones. Se debe monitorizar exhaustivamente el balance hídrico, el estado cardiovascular, y los electrolitos (potasio y glucosa). Las contraindicaciones relativas para cualquier beta mimético son diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, uso de digitálicos, hipertiroidismo, anemia severa e hipertensión.(17)

Los efectos secundarios más comunes se asocian al efecto beta estimulante de los otros receptores beta. Los efectos secundarios graves cardiorrespiratorios son edema pulmonar, arritmias cardíacas, isquemia miocárdica e incluso la muerte materna. Si bien el uso de los esteroides se ha asociado a un incremento del edema pulmonar, los más

comúnmente usados (betametasona y dexametasona) tienen apenas efecto mineralocorticoide por lo que su contribución a un cuadro de edema pulmonar puede ser muy escasa. Uno de los efectos metabólicos de la ritodrina es la hipocalcemia la que lleva a un aumento de las concentraciones de insulina y glucosa.(16)

A nivel fetal, se ha descrito un amplio rango de complicaciones cardíacas, destacándose la taquicardia supraventricular y el flutter atrial, que se resuelven espontáneamente a las dos semanas de interrumpir la droga, no así la hipertrofia septal la cual dependiendo de la duración de la terapia desaparece a los tres meses de nacido,. Otras complicaciones fetales poco frecuentes descritas son: hidrops fetal, edema pulmonar, falla cardíaca e hipoglicemia (ésta se desarrolla si el nacimiento se produce dentro de las 48 horas de recibida la droga y es transitoria). También se han reportado casos de muerte fetal y neonatal. La terapia con beta miméticos puede aumentar el riesgo neonatal de hemorragia peri-intraventricular. Un estudio retrospectivo de 2827 mujeres con partos de pre término, mostró que los neonatos cuyas madres habían recibido beta miméticos tuvieron dos veces más riesgo de hemorragia intraventricular, pero estudios posteriores no lo demostraron, así como tampoco demostraron diferencias en el Apgar al nacer, circunferencia cefálica ni estado neurológico. Debido a estas complicaciones así como a la limitada evidencia que existe acerca de su utilidad, la ritodrina ha perdido popularidad en EEUU como agente tocolítico.

La terbutalina es hoy el beta mimético más comúnmente utilizado, pudiendo ser administrado por vía oral, intravenosa o subcutánea. El primer estudio que demostró su utilidad fue el de Ingemarsson en donde se observó una tasa de éxito del 80 % en el grupo terbutalina comparado con un 20 % en el grupo placebo. Sin embargo, al igual que sucedió con otros agentes tocolítico, ningún estudio posterior pudo demostrar similares hallazgos. La terbutalina al igual que la ritodrina, es efectiva para detener el trabajo de parto de pre término en forma temporaria, pero sin reducir la tasa de partos de pre término. La dosis inicial es de 5-10µg por minuto por infusión intravenosa, pudiendo aumentar de ser necesario cada 10 a 15 minutos hasta un máximo de 80µg por minuto. También puede ser administrada por vía subcutánea, con dosis de 0.25mg cada 20 a 30 minutos, con un total de 4 a 6 dosis. Los efectos secundarios maternos y neonatales son similares a los descritos para la ritodrina.(1)

## Sulfato de Magnesio

El uso del sulfato de magnesio ( $MgSO_4$ ) como agente tocolítico fue descrito por primera vez por Steer y Petrie en una investigación clínica Aleatorizada que estudió 71 mujeres con trabajo de parto pre término asignadas a recibir infusión endovenosa de  $MgSO_4$  (4g en bolo y 2 g/h), etanol o dextrosa (placebo). El resultado fue la ausencia de contracciones por 24 horas. La tasa de éxito fue de 77 % para el grupo que recibió sulfato, 45 % para el grupo que recibió etanol, y 44 % para el grupo placebo. Estudios que compararon el sulfato con la Terbutalina demostraron que el  $MgSO_4$ , tenía efectos similares que la terbutalina y menos efectos secundarios<sup>35</sup>. El  $MgSO_4$ , administrado por vía oral no es efectivo, para revertir el trabajo de parto de pre término ni prevenir su recurrencia. (1)

El  $MgSO_4$  se administra por vía endovenosa en una dosis carga de 4 a 6 g en 30 minutos, seguido de una infusión de mantenimiento de 1 a 3 g por hora para llegar a niveles terapéuticos en sangre de 5 a 8 mg/dl. Una vez que cesaron las contracciones, la infusión se debe de mantener a la mínima dosis efectiva por 12 horas y luego retirar.

Sus efectos secundarios son dosis dependientes. Los más comunes son flatulencia, náuseas, vómitos, cefaleas y visión borrosa. Los efectos graves como disminución de los reflejos rotulianos se presentan con niveles de magnesemia de 12 mg/dl, depresión respiratoria con niveles de 14 a 18 mg/dl, y paro cardíaco con niveles superiores a estos últimos. Estos efectos son revertidos rápidamente con la infusión i/v de 1g de Gluconato de Calcio. (14)

Las contraindicaciones relativas del  $MgSO_4$  son insuficiencia renal e infarto del miocardio reciente, y las absolutas son miastenia gravis y bloqueo cardíaco. Debe evitarse el uso combinado de sulfato con bloqueantes de los canales de calcio ya que se puede producir hipotensión importante y no está demostrado que mejore los resultados.

El edema de pulmón ha sido reportado en 1 %, y el riesgo aumenta en mujeres con embarazos múltiples y aquellas que también reciben terapia tocolítica.

Como el  $MgSO_4$  cruza rápidamente la barrera hematoplacentaria, en pocas horas ya existen niveles de magnesio a nivel fetal. Siempre y cuando estos niveles sean inferiores a 4 mg/dl, no se han reportado alteraciones neurológicas fetales o bajo score de Apgar. Con niveles superiores a 4 mg/dl, e inferiores a 11 mg/dl se han descrito depresión motora y

respiratoria. Múltiples estudios observacionales sugieren que el tratamiento antenatal con MgSO<sub>4</sub> para el trabajo de parto pre término o la pre eclampsia se asocia además con una disminución en el riesgo de parálisis cerebral en los niños de muy bajo peso al nacer. Actualmente se está desarrollando una investigación multicéntrica para evaluar los beneficios neonatales de la terapia con sulfato de magnesio antenatal.(23)

Resumiendo, si bien existen efectos colaterales maternos y neonatales con el uso del MgSO<sub>4</sub> éstos son menos frecuentes y menos severos comparados con los observados al utilizar  $\beta$ -simpáticomiméticos. Si se decide usar tocolítico, a pesar de que no se ha demostrado que sean efectivos por si solos para disminuir la prematuridad o mejorar los resultados neonatales, se prefiere utilizar el más inocuo que por ahora es el MgSO<sub>4</sub>.(16)

### **Inhibidores de la Síntesis de Prostaglandinas**

Están disponibles actualmente una cantidad de drogas que inhiben la síntesis de prostaglandinas como son: aspirina, ibuprofeno, indometacina, sulindac. De todas ellas la más estudiada es la indometacina.(26)

La indometacina fue usada por primera vez como agente tocolítico por Zuckerman y colaboradores que la administraron a 50 mujeres con trabajo de parto pre término. La tocólisis se logró en 40 de ellas que no tuvieron su parto por lo menos durante las 48 horas posteriores a la administración.

Niebyl fue el primero en realizar un estudio doble ciego, prospectivo y aleatorizado. Dicho estudio incluyó 30 mujeres con trabajo de parto pre término, 15 fueron asignadas a recibir indometacina y 15 placebo. La terapia no fue efectiva en una mujer del grupo indometacina comparado con 9 del grupo placebo. Morales 43 comparó la indometacina con ritodrina en una investigación clínica Aleatorizada y encontró resultados similares en el efecto de la indometacina para retardar los partos entre 48 horas y 7 días. Resultados similares se encontraron en una investigación que comparó indometacina con sulfato de magnesio.

La indometacina es habitualmente utilizada por vía oral o rectal, con una dosis carga de 50 a 100 mg sin superar los 200 mg en las 24 horas, lográndose niveles máximos en sangre materna a la hora o dos horas de administrada.

Muchos estudios han demostrado su asociación con oligoamnios por disminución del flujo renal fetal y cierre del ductus (50 % por encima de las 32 semanas) cuando se utiliza por más de 48 horas a dosis de 200 mg. Debido a esto se desaconseja su uso por tiempo prolongado y se contraindica luego de las 32 semanas de edad gestacional. De administrar indometacina luego de las 32 semanas, se debe de monitorear el índice de líquido amniótico mediante ecografía, que deberá ser superior a 5 cm, y monitorizar el índice de pulsatilidad para el flujo del ductus, por eco doppler. Si éste es inferior a 2 cm/seg, se debe suspender la terapia.(18)

En cuanto a los efectos maternos, los mismos son raros y sus contraindicaciones son alergia a la medicación, úlcera péptica, disfunción hepatocelular, alteraciones hematológicas o renales. Otra complicación fetal reportada es la enterocolitis necrotizante, la cual se demostró que aumenta cuando la indometacina se usa por períodos prolongados (29 % en el grupo indometacina contra 8 % en el control) También se observó en este estudio un aumento en la hemorragia intraventricular y ductus arterioso persistente en el grupo indometacina.

Se desconoce el efecto de la duración del tratamiento y el tiempo de exposición en relación con el parto. Aunque esos resultados no se conocen, la indometacina, cuando se utiliza con cuidado (menos de 48 horas de terapia, y menos de 32 semanas de gestación), es una droga relativamente segura y un agente tocolítico efectivo. Los autores de este estudio la utilizan como droga de segunda elección en caso de fallar el sulfato de magnesio y en trabajos de parto pre término de edades gestacionales tempranas.

Otro inhibidor de la síntesis de prostaglandinas que se ha utilizado ha sido el Sulindac, que demostró tener una efectividad similar que la indometacina para inhibir el trabajo de parto pre término y presenta iguales efectos secundarios fetales. Se desconoce si es una droga más segura que la indometacina.(9)

## **Bloqueadores de los Canales de Calcio**

Son agentes que bloquean el flujo de calcio a través de la membrana, por lo que reducen la contractilidad a nivel muscular, cardíaco, vascular, y uterino.(25)

La mayoría de las investigaciones clínicas que evaluaron el uso de bloqueantes del calcio para el tratamiento del trabajo de parto pre término, han utilizado la nifedipina. El primer estudio evaluó 10 mujeres tratadas con nifedipina. En todas ellas cesaron las contracciones durante 3 días. Investigaciones clínicas aleatorizadas que se realizaron posteriormente, mostraron que la nifedipina retrasaba el momento del parto cuando se la comparaba con ritodrina o placebo y tenía menos efectos secundarios que la ritodrina. También mostró ser igualmente efectiva que el sulfato de magnesio para retrasar el parto. En mujeres que habían tenido un trabajo de parto de pre término tratado con éxito, el mantenimiento con Nifedipina oral, no se demostró de utilidad para retrasar el nacimiento.

La Nifedipina puede ser usada por vía oral o sublingual, detectándose niveles en sangre a los 5 minutos de su administración sublingual cruza rápidamente la barrera hematoplacentaria igualando las concentraciones maternas a nivel fetal.. Su dosis inicial es de 20 mg, con dosis posteriores de 10 a 20 mg cada 6 a 8 horas por vía oral. Se desaconseja su uso sublingual para el tratamiento del parto de pre término ya que provoca hipotensiones.(18)

Sus contraindicaciones son hipotensión, falla cardíaca congestiva y estenosis aórtica. No debe ser administrada conjuntamente con el MgSO<sub>4</sub>. Los efectos secundarios maternos más comunes de la nifedipina administrada por vía oral (17% de la mujeres) son debidos al efecto vasodilatador e incluyen enrojecimiento, fosfenos, acúfenos, cefaleas, y edema periférico.

A nivel fetal el efecto secundario más temido, pero no demostrado en humanos en los estudios disponibles, es la caída del flujo feto placentario.

Por el momento, existe poca evidencia que muestre que las drogas bloqueantes del calcio sean más efectivas que el sulfato de magnesio para tratar el trabajo de parto pre término.(12)

## **Antagonistas de la Oxitocina**

A pesar de que no están disponibles en los EEUU, serán discutidos en este artículo debido a que son utilizados en el resto del mundo. Estas drogas han demostrado su utilidad tanto in vivo como in vitro, siendo los primeros estudios realizados a inicios de la década del 80.

El más conocido es Atosiban, que se administra por vía intravenosa, con una dosis inicial de 6.75 mg, y posteriormente una infusión de 300 µg por minuto durante 3 horas, y luego 100 µg por minuto durante 18 horas y no más. Múltiples estudios han investigado la utilidad de esta droga, y han demostrado que es eficaz en retrasar el parto en 24, 48 horas y 7 días, comparado con un placebo, sin embargo no se demostraron mejores resultados perinatales. Comparado con la ritodrina, el Atosiban, tuvo efectos similares en su acción tocolítica, y con menos efectos colaterales. También se demostró que tiene efectos similares a los β miméticos y presenta menos efectos adversos en la madre.(16)

Se necesitan más estudios para decidir claramente el rol de los antagonistas de la oxitocina para el tratamiento del trabajo de parto pre término.(3)

## **Liberadores de Oxido Nítrico**

El óxido nítrico es una potente hormona endógena que provoca relajación del músculo liso, por lo que ha sido investigado para el tratamiento de la amenaza de parto de pre término (por ejemplo la nitroglicerina). En todos los estudios realizados, si bien no hubo diferencias significativas en cuanto a la eficacia tocolítica ni en cuanto a los efectos neonatales, fueron frecuentes a nivel materno los cuadros de hipotensión severa, por lo que no se justifica su uso.

## **Tocolítico**

Hace más de 20 años en el editorial del British Medical Journal se decía que el uso de los tocolíticos en mujeres con trabajo de parto de pre término era frecuentemente innecesario, muchas veces inefectivo y ocasionalmente dañino. Hoy en día sigue siendo así, ya que si bien casi todos los estudios demuestran que los tocolíticos logran detener las contracciones temporariamente, raramente previenen el parto pre término. Y lo que es más importante aún, cuando son administrados solos, no mejoran los resultados feto- neonatales.

Una revisión sistemática <sup>60</sup>acerca de la terapia tocolítica concluye que aunque los tocolíticos pueden prolongar el embarazo, no está demostrado que mejoren los resultados perinatales y pueden tener efectos adversos en las mujeres. Sin embargo en algunas mujeres pueden retrasar el parto el tiempo necesario para administrar corticoides, la cual es una intervención claramente beneficiosa. (26)

Por lo tanto, como regla general, si se administran tocolíticos éstos deben usarse concomitantemente con los corticoides. Está discutido cuál es la edad gestacional en que deben usarse los tocolíticos, pero como los corticoides no se utilizan después de las 34 semanas, y los resultados perinatales en los niños pre término luego de esa edad gestacional son generalmente buenos, no se recomienda el uso de tocolítico luego de las 34 semanas de edad gestacional. No existe consenso acerca de cuál es la menor edad gestacional límite para su administración.(7)

## **ANTIBIOTICOS**

El parto de pre término, en especial el que ocurre antes de las 30 semanas, ha sido relacionado con la infección del tracto genital superior. La mayoría de las bacterias involucradas en estas infecciones subclínicas son capaces de crear una reacción inflamatoria que pueden terminar en un parto pre término. Los antibióticos por lo tanto pueden ser útiles para prevenir y/o tratar el trabajo de parto pre término espontáneo.

Elder y colaboradores <sup>61</sup>fueron los primeros investigadores que estudiaron el uso de antibióticos para prevenir el parto pre término y demostraron que el tratamiento de la bacteriuria asintomática durante el embarazo se asociaba a una menor tasa de partos pre término. Sin embargo investigaciones posteriores que evaluaron la administración de antibióticos para tratar infecciones de mujeres colonizadas con *Chlamydia Trachomatis*, *Ureoplasma Urealyticum*, y *Estreptococo* del grupo B, no mostraron una reducción significativa del parto pre término. (16)

Actualmente, la asociación de la vaginosis bacteriana con el parto de pre término, abre nuevamente la discusión sobre el uso de antibióticos en mujeres asintomáticas para prevenir el parto pre término. Pero los resultados de las investigaciones que evaluaron el uso de antibióticos en el tratamiento del trabajo de parto de pre término son también contradictorios <sup>62-78</sup>. Existe una revisión sistemática reciente de la Biblioteca Cochrane<sup>62</sup>

que incluye ocho investigaciones clínicas aleatorizadas que compararon el uso de antibióticos con placebo, para el tratamiento del trabajo de parto pre término, no mostrando diferencias entre ambos grupos en cuanto a la prolongación del embarazo, parto pre término, síndrome de distres respiratorio o sepsis neonatal. Sin embargo, los antibióticos se asociaron con un riesgo significativamente menor de infección materna y enterocolitis necrotizante neonatal. Por otro lado, dos investigaciones clínicas aleatorizadas sugieren que una combinación de metronidazol y ampicilina administrada precozmente a mujeres con trabajo de parto pre término durante 6-8 días, puede retrasar el parto en forma significativa, aumentar el peso al nacer y mejorar los resultados neonatales como la sepsis y la enterocolitis necrotizante.

Claramente, se necesita más investigación para evaluar el uso de diferentes regímenes antibióticos para el tratamiento de mujeres con trabajo de parto pre término y membranas íntegras.(6)

Hasta que exista mayor evidencia, no se recomienda el uso de antibióticos con el único objetivo de prevenir el parto de pre término para las mujeres con amenaza de parto pre término.

## **ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B**

El Estreptococo del grupo B es una importante causa de morbimortalidad neonatal, especialmente en niños pre término, pero su verdadero rol como desencadenante del trabajo de parto de pre término es incierto. En los EE.UU 10 a 20 % de las embarazadas son portadoras del Estreptococo del grupo B durante el embarazo.

El riesgo de parto pre término parece incrementarse en mujeres con el estreptococo en la orina, quizás porque indica un mayor grado de colonización, por lo tanto el tratamiento de la infección urinaria podría disminuir el parto pre término. Thomsen y colaboradores mostró en una investigación clínica aleatorizada que evaluó el uso de antibióticos en mujeres con cultivo de orina positivo para estreptococo grupo B, que las mujeres en el grupo tratamiento, tenían menor incidencia de parto pre término que el grupo no tratado<sup>79</sup> (5.4 % vs 37.5 % respectivamente). (4)

Estos estudios pueden interpretarse como que la bacteriuria asintomática por estreptococo grupo B (o por cualquier otro germen) es un factor de riesgo para el parto pre término y que su tratamiento con antibióticos disminuye este riesgo. Desde una perspectiva del manejo del trabajo de parto, estos datos sugieren que las mujeres con trabajo de parto pre término deben ser evaluadas con el fin de pesquisar bacteriuria y si ésta es positiva, deben ser tratadas. Sin embargo, no se sabe si esta estrategia aplicada a mujeres que ya estén en trabajo de parto, reducirá en forma significativa el parto pre término.

El estreptococo grupo B se desarrolla en el tracto genital de la madre y se transmite al feto luego de la rotura de las membranas, para localizarse generalmente en el pulmón fetal provocando muchas veces sepsis fetal. En 1996, el Centro de Control de las Enfermedades (CDC - Centers for Disease Control and Prevention) junto con el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG - American Collage of Obstetricians and Gynecologists) establecieron recomendaciones para prevenir la enfermedad neonatal temprana por estreptococo del grupo B 80 La primer estrategia, es ofrecer profilaxis antibiótica intraparto a todas las mujeres de alto riesgo de tener niños que puedan desarrollar sepsis neonatal temprana por estreptococo del grupo B. Las mujeres con trabajo de parto de pre término, excepto aquéllas con cultivo negativo, están en esta categoría.(14)

La segunda estrategia es realizar tamizaje mediante cultivo a las mujeres embarazadas entre las 35 y 37 semanas, y a aquéllas positivas, considerarlas de alto riesgo e iniciar profilaxis antibiótica intraparto con Penicilina G endovenosa (5 mU de inicio y luego 2.5 mU cada 4 horas) hasta el parto. La Ampicilina endovenosa (2 g al inicio, y luego 1 g cada 4 horas hasta el parto) es una alternativa aceptable. En mujeres alérgicas a la penicilina, la clindamicina o la eritromicina son una buena opción, aunque su efectividad no ha sido demostrada por investigaciones clínicas aleatorizadas. Hay que destacar que el objetivo de estas acciones es reducir la transmisión materno-fetal del estreptococo grupo B y la consiguiente sepsis neonatal, y no es prevenir el parto pre término.

Por lo tanto, excepto que tengan cultivo negativo, todas las mujeres con trabajo de parto pre término deben recibir profilaxis para el estreptococo grupo B.

## CORTICOIDES

El uso de los corticoides para prevenir el síndrome de distrés respiratorio por membrana hialina, data de 1960 con los trabajos en animales de Liggins y Howie<sup>81</sup>. Ellos observaron que las ovejas embarazadas que habían recibido glucocorticoides para inducir el trabajo de parto pre término, habían tenido corderos con una maduración pulmonar fetal acelerada y disminución de problemas respiratorios al nacer. Luego de esta observación, esos investigadores condujeron al primer investigación clínica aleatorizada sobre glucocorticoides antenatales en humanos y encontraron que administrando 2 mg de betametasona en 2 ocasiones durante 24 horas, había una disminución significativa en la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria (SDR) asociado con una reducción de la mortalidad perinatal en recién nacidos menores de 34 semanas.<sup>(6)</sup>

El efecto beneficioso se observó solamente si el parto se producía luego de las 24 horas de la primera dosis y antes de los 7 días.

Desde entonces se han realizado<sup>15</sup> investigaciones clínicas aleatorizadas sobre el tema. Crowley<sup>82</sup> llevó a cabo una revisión sistemática que incluyó estos estudios y confirmó que la administración de corticoides antenatales reduce significativamente la incidencia y severidad del síndrome de dificultad respiratoria neonatal. La mortalidad neonatal también se reduce en forma significativa, lo mismo que la incidencia de hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante. Estos beneficios son máximos si el parto se produce en un tiempo mayor de 24 horas y dentro de los 7 días. <sup>(16)</sup>

A pesar de la evidencia, los corticoides antenatales se han subutilizado durante los años 80 e inicios de los 90. Es por eso que el Instituto Nacional de Salud (NIH - (National Institute of Health) realizó una Reunión de Consenso sobre Corticoides Antenatales en 1994, para revisar los riesgos potenciales y los beneficios de la terapia antenatal con corticoides<sup>83</sup>. El panel de expertos concluyó que la administración antenatal de corticoides (betametasona o dexametasona) reducen en forma significativa el riesgo de SDR, hemorragia intraventricular y la muerte neonatal. El panel recomendó que todas las mujeres entre las 24 y 34 semanas de gestación que estuvieran en riesgo de parto pre término deben considerarse candidatas a recibir corticoides antenatales. Ya que se demostró que los corticoides, aunque sean administrados en un tiempo menor a las 24 horas del parto,

también reducen el riesgo de SDR, hemorragia intraventricular y mortalidad, el panel concluyó que los corticoides deben ser administrados aunque el parto sea inminente.

En los casos con rotura prematura de membranas de pre término los corticoides se deben administrar a las mujeres de menos de 30 a 32 semanas debido al riesgo de hemorragia intraventricular.(26)

Debido a que estudios recientes mostraron peores resultados en los recién nacidos cuyas madres recibieron cursos múltiples de corticoides, y que existe un estudio aleatorizado que no demostró beneficio con dosis múltiples, se sugiere que la práctica de realizar dosis reiteradas semanales hasta la semana 34 debería abandonarse, mientras no haya estudios que demuestren que exista algún beneficio. El seguimiento a largo plazo de niños expuestos intraútero a una dosis única de corticoides antenatales mostró que no hubo efectos adversos en el crecimiento, el desarrollo físico, habilidades motoras o cognitivas y en el desarrollo escolar a los 3 y a los 6 años.

Los corticoides más comúnmente utilizados son la betametasona (12 mg intramusculares cada 24 horas, 2 dosis) y la dexametasona (6 mg intramuscular cada 6 horas, 4 dosis). Ambas drogas atraviesan la placenta, tienen vida media larga y poca actividad mineralocorticoidea. Un estudio<sup>84</sup> sin embargo, sugiere que la betametasona es más efectiva que la dexametasona en la reducción de hemorragia intraventricular y la leucomalacia periventricular.

Por lo tanto, en ausencia de más datos, la betametasona administrada en dosis única parece ser la mejor elección.(23)

## **Parto**

La reducción marcada en la morbimortalidad neonatal de los últimos años se ha debido sin duda a las mejoras en los cuidados intensivos neonatales. Nacer cerca de una unidad de cuidados intensivos con un equipo profesional experimentado en resucitación es uno de los mejores predictores de sobrevida neonatal. Los obstetras y todo aquel que atienda partos debe poner todos sus esfuerzos en que cada niño pre término pueda beneficiarse de la mejor tecnología.

Las mujeres con trabajo de parto pre término tienen mayor probabilidad de tener fetos en presentación podálica que aquéllas de término, y cuanto más temprano sea el trabajo de parto, mayor la probabilidad de presentar distocias de la presentación. Los fetos en presentación podálica, sobretodo los menores a 32 semanas, cuando tienen un parto vaginal están más predispuestos a tener prolapso del cordón, traumatismos musculares y retención de cabeza última. Parecería que es menos probable que presenten injurias traumáticas y asfixia si nacen por cesárea. Los fetos pre término en podálica que tienen un parto vaginal cerca del término, parece que tienen resultados comparables a los fetos con presentación cefálica de vertex de la misma edad gestacional, sin embargo existen pocas investigaciones clínicas aleatorizadas, como para recomendar una vía del parto. . De todas maneras, en la mayoría de las instituciones todos los niños pre término con presentación podálica nacen por cesárea. Dado que la mayoría de los obstetras tienen poca experiencia en realizar partos en podálica y el aumento de la morbilidad con el parto vaginal reportado en la literatura, esta práctica parece apropiada, y es consistente con la recomendación del ACOG sobre el parto en podálica de término.(5)

Existe poca evidencia de que la cesárea de rutina en niños pre término con presentación cefálica de vertex, sea beneficiosa. Por lo tanto, en niños pre término con presentación cefálica de vertex, la indicación de cesárea debe ser la misma que en los niños de término. Un tema de discusión es como seleccionar la edad gestacional más temprana en la cual se debe ofrecer una cesárea. Sin embargo, los factores que deben ser considerados deben incluir la sobrevivencia específica por edad gestacional y las tasas de morbilidad neonatal a corto y largo plazo en cada institución. En casos específicos, luego de un consejo adecuado, los deseos de los padres deben ser fuertemente considerados como una guía de manejo. Es una práctica habitual en muchas instituciones con una buenas unidades de cuidados intensivos neonatales, el ofrecer realizar una cesárea cuando estuviera indicada a las 24 semanas, y más fuertemente aún cuando está indicada al inicio de las 26 semanas de edad gestacional. (11)

Los niños pre término, y especialmente los muy pretérminos son más vulnerables a presentar traumatismos durante el parto que los fetos de término. Tienen mucha más probabilidad de sufrir daño en los tejidos blandos, daño neurológico y hemorragia intracraneal traumática, que los niños de término. Por este motivo se debe tomar especial cuidado en no traumatizar estos niños, especialmente durante la cesárea o cuando se usa el fórceps. La extracción por vacuum en los partos pre término, puede agregar un riesgo extra y

está contraindicada. Aunque no existen investigaciones clínicas aleatorizadas que confirmen esto, parece que se produce menos trauma durante el trabajo de parto y parto cuando el trabajo de parto se conduce con membranas íntegras. Por esta razón, especialmente en partos de niños muy pre término, la ruptura artificial de las membranas debe realizarse solamente si existe una clara indicación. Para los niños muy pre término en presentación podálica que presentan una viabilidad que está en el límite, por lo cual no se realiza una cesárea, un parto vaginal parece provocar el menor trauma.(20)

La elección del analgésico debe basarse en consideraciones similares tanto para trabajos de parto de pre término como de término

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 General:

Determinar si la progesterona micronizada intravaginal, como coadyuvante del tratamiento del trabajo de parto pretérmino (TPP), ofrece mejores resultados que la terapia convencional.

#### 3.2 Específicos:

- 3.2.1 Describir la evolución clínica durante el tratamiento del TPP.
- 3.2.2 Describir el tiempo de estancia hospitalaria de ambos grupos.
- 3.2.3 Establecer la recurrencia de TPP en cada grupo.

#### 3.3 Hipótesis

3.3.1 **H0:** La aplicación de progesterona micronizada, asociada al tratamiento tocolítico estandarizado, durante el tratamiento del trabajo de parto pretermino tiene la misma evolución y recurrencia de trabajo de parto pretermino durante el mismo embarazo, que las pacientes que solo se les administro tratamiento tocolitico estandarizado.

3.3.2 **Ha:** La aplicación de progesterona microlizada, asociada al tratamiento tocolítico estandarizado, durante el tratamiento del trabajo de parto pretermino tiene mejor evolución y control en la recurrencia de trabajo de parto pretermino durante el mismo embarazo, que las pacientes que recibieron tratamiento tocolítico estandarizado.

## 4. MATERIAL Y METODO

**4.1 Tipo de estudio:** Analítico de casos y controles.

**4.2 Población:** pacientes con trabajo de parto pretermino que acudieron al Hospital de Gineco-Obstetricia IGSS Pamplona y fueron ingresadas a labor y partos y se les administra tratamiento tocolítico en el periodo de agosto a diciembre del 2009.

**4.3 Muestra:** Pacientes con trabajo de parto pretermino que acuden al Hospital de Gineco-Obstetricia IGSS Pamplona y que se les aplico progesterona microlizada asociada al tratamiento tocolítico y tratamiento tocolítico solo.

Se calcula una muestra significativa utilizando la siguiente formula:

$$n = \frac{\{z_{1-\alpha/2}\sqrt{p(1-p)} + z_{1-\beta}\sqrt{p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)}\}^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Ingrese datos	
Nivel de seguridad( $z_{1-\alpha/2}$ )	1.96
Poder estadístico( $z_{1-\beta/2}$ )	0.84
Frecuencia de exposición entre los controles ( $p_2$ )	33%
Odds ratio previsto( $w$ )	4
Casos por cada control	2

TOTAL DE CASOS	34
TOTAL DE CONTROLES	68
TOTAL DE LA MUESTRA	102

Definición:

**Caso:** Toda paciente embarazada con embarazo entre 28 a 34 semanas, que sea ingresada a labor y parto, con diagnóstico de TPP; sin ningún factor de riesgo y que se le inicie tratamiento tocolítico con ritodrina y/o progesterona micronizada intravaginal.

**Control:** Toda paciente embarazada con embarazo entre 28 a 34 semanas, que sea ingresada a labor y parto, con diagnóstico de TPP sin ningún factor de riesgo y que se le inicie tratamiento tocolítico con ritodrina.

**4.4 Objeto de estudio:** Determinar la eficacia de la progesterona como coadyuvante del tratamiento tocolítico en el trabajo de parto pretermino y determinare el índice de recurrencia del mismo

#### **4.5 Criterios de Inclusión:**

1. paciente embarazada con TPP que curse con 28 a 34 semanas de gestación.
2. Pacientes nulíparas o multiparas
3. Pacientes con primer episodio de trabajo de parto pretermino en el embarazo en curso.
4. Pacientes con antecedentes de trabajo de parto pretérmino en embarazos previos.

#### **4.6 Criterios de exclusión:**

1. que presente algún factor de riesgo materno o fetal que no sea ITU.
2. Que presente dilatación mayor de 4 cms. O un Bishop mayor de 7.
3. Que tenga embarazo gemelar, macrosómico, con polihidramnios, RCIU.

## 4.7 Variables

### 4.7.1 Variables Independientes:

- Tratamiento tocolítico estándar.
- Progesterona microlizada asociada a tratamiento tocolítico estándar

### 4.7.2 Variables Intervinientes:

- Edad de la paciente
- Número de gestas
- Antecedente de trabajo pretérmino en embarazos previos

### 4.7.3 Variables dependientes:

- Tiempo de estancia intrahospitalaria
- Reingresos por trabajo de parto pretérmino durante el mismo embarazo

Variable	Definición Teórica	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de medida
Tratamiento tocolítico estándar	Tratamiento utilizado en trabajo de parto pretérmino que corresponde a reposo absoluto, hidratación endovenosa, uso de ritodrina intravenosa a una velocidad de infusión de 3 mg/hora, maduración pulmonar con	Administración o no del tratamiento tocolítico estándar	Nominal	Cualitativa	Si o No

	betametazona a 12mg día por dos dosis.				
Progesterona microlizada asociada a tratamiento tocolítico estándar	Administración de progesterona a dosis de por vía intravaginal asociado a tratamiento tocolítico estándar ya descrito	Administración o no de progesterona asociada al tratamiento tocolítico estándar	Nominal	Cualitativa	Si o NO
Edad de la paciente	Lapso de tiempo transcurrido desde el nacimiento de la paciente hasta la fecha actual	Número de años transcurridos desde el nacimiento de la paciente hasta la fecha actual	Ordinal	Cuantitativa	Categorías de años
Antecedente de trabajo pretérmino en embarazos previos	Antecedente médico de trabajo de parto pretérmino en embarazos anteriores.	Presencia o no de trabajo de parto pretérmino en embarazos previos	Nominal	Cualitativa	Si o No
Tiempo de estancia intrahospitalaria	Lapso de tiempo transcurrido desde la fecha de ingreso hasta el egreso	Número de días transcurridos desde la fecha de ingreso hasta el egreso	Ordinal	Cuantitativa	Categorías de Días
Reingreso por trabajo de parto	Reingreso de paciente luego de episodio de	Presencia o no de reingresos luego del primer	Ordinal	Cuantitativa	Si o No

pretermino durante el mismo embarazo	trabajo de parto pretérmino en el que se documento el ingreso al estudio	episodio de trabajo de parto pretérmino registrado durante el estudio			
---	---	--	--	--	--

#### 4.8 Procedimientos para recolección de Datos:

Se incluyó en el estudio dos grupo comparativos, constituidos por las pacientes que se presenten al hospital con trabajo de parto pretermino entre las 28 y 34 semanas de gestación. En el grupo número 1 (control) se incluyó a las pacientes que reciban el tratamiento estándar para trabajo de parto pretermino que consta de ritodrina como tocolítico IV, hidratación, reposo en cama. La dosis de ritodrina a utilizar será de 3 mg/ hora en bomba de infusión y maduración pulmonar con betametazona a dosis de 12 mg/día por dos dosis El esquema de hidratación se llevará a cabo con solución salina a una velocidad de infusión de 125 cc/hora, Se mantuvo a las pacientes en reposo absoluto durante la estancia en labor y partos, en este grupo no se administrará progesterona intravaginal.

En el grupo número 2 (caso) se incluyó a 34 pacientes escogidas al azar a las cuales se les ingreso a labor y partos, se les brindó tratamiento tocolítico estandarizado (ritodrina IV, hidratación, reposo y madurez pulmonar fetal), además de progesterona micronizada intravaginal a dosis de 200 mg/ 24 horas.

La distribución de pacientes entre el grupo 1 y 2 se realizó de forma aleatoria. En el grupo controles se incluyó dos pacientes, por cada paciente incluida en el grupo caso.

Se llenaron los datos de la hoja de encuesta a todas las pacientes de los grupos 1 y 2 y se relizo el posterior análisis.

Se analizaron los datos en Epi-Info, se estimóOR, intervalo de confianza y significancia estadística.

#### **4.9 Recursos:**

- Humanos: residentes de GO del Hospital IGSS, jefes de grupo de IGSS, pacientes que ingresen al IGSS por trabajo pretermino
- Financieros
- Físicos: Instalaciones de emergencia, labor y partos, encamamiento del IGSS, elementos del tratamiento tocolítico estándar, progesterona microlizada, hojas de encuestas, computadora, impresora, fotocopiadora,

#### **4.10 ASPECTOS ETICO**

- La importancia del estudio radica en brindar una alternativa coadyuvante al tratamiento tocolítico del trabajo de parto pretermino en pacientes del seguro social, la cual ha sido comprobada en otros estudios clínicos la eficacia del uso de progesterona micronizada intravaginal.
- Se explicó a cada paciente que participó en la investigación, sobre los datos generales de la misma, los objetivos que se desean alcanzar, así como su participación en la investigación.
- Se les solicitó a cada una de las pacientes participantes firmar el consentimiento informado.
- Se les explicó sobre los beneficios del estudio y el derecho de salirse de la investigación si en algún momento lo realizare.
- Se informara sobre el cuadro clínico de la paciente, la evolución y las complicaciones
- Ver en anexos el consentimiento informado

## 5. RESULTADOS

Tabla No.1

Edad de las pacientes con Tratamiento tocolítico mas progesterona micronizada y tratamiento tocolítico estandarizado en el Trabajo de parto pretérmino en HGO-IGSS\*, Guatemala 2009

Edad en años	No. de casos	Porcentaje
13 a 15 años	6	6
16 a 20 años	22	22
21 a 25 años	39	38
26 a 30 años	22	22
31 a 35 años	0	0
36 a 40 años	9	9
> 41 años	4	4
<b>TOTAL</b>	<b>102</b>	<b>100</b>

Mediana de edad: 24 años +/- 5 años. HGO-IGSS\* Hospital de ginecología y obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Tabla No.2

Edad gestacional de las pacientes con tratamiento tocolítico mas progesterona micronizada y tratamiento tocolítico estandarizado en el Trabajo de parto pretérmino en HGO-IGSS\*, Guatemala 2009

Edad gestacional	No. de Casos	Porcentajes
28 semanas	9	9
29 a 30 semanas	15	15
31 a 32 semanas	23	23
33 a 34 semanas	55	54
<b>TOTAL</b>	<b>102</b>	<b>100</b>

Edad media de ingreso 31 semanas +/- 3 semanas. HGO-IGSS\* Hospital de ginecología y obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Tabla No.3

Antecedentes de trabajo de parto pretermino de las pacientes con Tratamiento tocolítico mas progesterona micronizada y tratamiento tocolítico estandarizado en el Trabajo de parto pretérmino en HGO-IGSS\*, Guatemala 2009

Antecedente de TPP* en embarazo previo	No. de Casos	Porcentajes
Con antecedentes de TPP*	38	37
Sin antecedente de TPP*	64	63
<b>TOTAL</b>	<b>102</b>	<b>100</b>

TPP\*: Trabajo de parto pretérmino

OR 0.5 IC.95% 0.29-0.41 p: 0.1276

HGO-IGSS\* Hospital de ginecología y obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Tabla No.4

Paridad de las pacientes con Tratamiento tocolítico mas progesterona micronizada y tratamiento tocolítico estandarizado en el Trabajo de parto pretérmino en HGO-IGSS\*, Guatemala 2009

Embarazos previos	No. de casos	porcentaje
1 a 2	68	67
3 a 4	15	15
5 a 6	12	11
>7	7	7
<b>Total</b>	<b>102</b>	<b>100</b>

Paridad media: 1 a 2 embarazos previos +/- 2. HGO-IGSS\* Hospital de ginecología y obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Tabla No.5

Evolución de las pacientes con Tratamiento tocolítico mas progesterona micronizada y tratamiento tocolítico estandarizado en el Trabajo de parto pretérmino en HGO-IGSS\*, Guatemala 2009

Evolución del caso	Tratamiento tocolítico		
	Casos	Controles	
TPP controlado	30	58	<b>88</b>
Resolución de embarazo	4	10	<b>14</b>
	<b>34</b>	<b>68</b>	<b>102</b>

% de control del parto pretérmino con terapia coadyuvante: 88%(30/34)

% de control del parto pretérmino con monoterapia: 85% (58/68)

O.R: 1.29      I.C.95% 0.33-5.39      p: 0.4697857

HGO-IGSS\* Hospital de ginecología y obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social2009\*\* hasta el mes de diciembre

Tabla No. 6

Estancia hospitalaria de las pacientes con Tratamiento tocolítico mas progesterona micronizada y tratamiento tocolítico estandarizado en el Trabajo de parto pretérmino en HGO-IGSS\*, Guatemala 2009

Estancia hospitalaria	Casos	porcentaje
2 a 3 días	46	45
4 a 5 días	29	28
6 a 7 días	17	17
>8 días	10	10
<b>Total</b>	<b>102</b>	<b>100</b>

Estancia promedio 5.5 días +/- 3 días.

HGO-IGSS\* Hospital de ginecología y obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Tabla No.7

Recurrencia de las pacientes con Tratamiento tocolítico mas progesterona micronizada y tratamiento tocolítico estadarizado en el Trabajo de parto pretérmino en HGO-IGSS\*, Guatemala 2009\*\*

Tratamiento tocolítico

Reingreso por TPP*	Casos	controles
Si	08	20
No	26	48
	<b>34</b>	<b>68</b>

% de control del parto pretérmino con terapia coadyuvante: 24%(8/34)

% de control del parto pretérmino con monoterapia: 29% (20/68)

O.R: 0.74      I.C.95% 0.26-2.09      p: 0.5323197

TPP\*: Trabajo de parto pretérmino.

HGO-IGSS\* Hospital de ginecología y obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

## 6. ANALISIS, DISCUSION Y RECOMENDACIONES

6.1. Tomando como muestra un número de 102 pacientes con embarazo entre 28 a 34 semanas, que fueron ingresadas a labor y partos en el Hospital de Gineco-Obstetricia por trabajo de parto pretérmino, en las cuales se administró tratamiento tocolítico con ritodrina, las cuales fueron un numero de 68 pacientes o controles, y otro grupo al cual se administró progesterona micronizada intravaginal como tratamiento coadyuvante en el tratamiento del trabajo de parto pretérmino, las cuales fueron denominada casos, con un total de 34. Esta muestra fue significativa a la población en estudio, se analizaran a continuación los datos obtenidos por medio del instrumento de recolección de datos e información complementaria de los expedientes médicos de cada paciente sometida a esta investigación, de lo cual se dirá lo siguiente:

6.1.1. La edad de las pacientes con tratamiento con progesterona como coadyuvante en el tratamiento del trabajo de parto pretérminos y tratamiento tocolítico estandarizado, la edad mas frecuente se dio entre los 21 a 25 años. Por lo anterior se argumenta que la población estudiada se encuentra que hay un 95% de confianza de que el valor medio de edad de la población de referencia esté entre los 19 y 29 años, con una mediana de edad de 24 años. Se observó también que la menor frecuencia de edad en ambos grupos fue a mayor de 41 años de edad.

6.1.2. Con respecto a las edad gestacional de presentación de los controles vrs los casos se observó que la mayoría de TPP se presentó entre las 33 a las 34 semanas gestacionales en ambos casos, por lo que se concluye que hay un 95% de confianza que el valor medio de la edad gestacional mas frecuente de la población de referencia se encuentre en las 28 y 34 semanas, con una edad gestacional media de 31 semanas gestacionales.

6.1.3. En relación si existía antecedentes de trabajo de parto pretérmino en los casos de TPP actual se observó que un 30% si tuvo antecedentes del mismo y un 70% dijo no tener antecedentes, de las misma forma en los controles un 41% si tuvo antecedentes de TPP y un 59% no la tuvo. Se observó que en los casos tuvo un menor número de pacientes que no tuvieron antecedentes de TPP que los controles. (OR 0.5, IC 95%: 0.29-0.41;  $p = 0.12$ , significancia estadística 0.19) pero según los cálculos estadísticos

presentados, se aduce que los valores presentados en el intervalo de confianza no son estadísticamente significativos.

6.1.4. La paridad de las pacientes en ambos grupos la mayor frecuencia fue con antecedente de 1 a 2 embarazos en ambos casos, se razona que de 1 a 2 embarazos previos fue la paridad con más incidencia en ambos grupos. Las pacientes con antecedentes de más de 5 embarazos fueron menos representativas en ambos grupos (OR 1.24, IC 95%: 0.14-0.17;  $p=0.13$  significancia estadística 0.15), de la misma forma los controles tuvo un mayor porcentaje que los casos pero nuevamente no existió una diferencia estadísticamente significativa.

6.1.5. Con respecto a la evolución de las pacientes con trabajo de parto pretermino se observo que en ambos grupos se logro controlar el cuadro, siendo un 88% para los casos y un 85% para los controles (OR 1.29, IC 95%: 0.33-5.39;  $p=0.4697$ ), se aduce que según los cálculos efectuados, del trabajo de parto pretermino fue controlado en los dos grupos, por un OR de 1.29 al analizar los 2 casos no existiendo diferencia estadísticamente significativa, por lo que se acepta la hipótesis nula.

6.1.6. Con respecto a estancia hospitalaria se observo que el cuadro en ambos grupos se logro controlar el cuadro de TPP. Según los cálculos realizados se concluye que la estancia hospitalaria tiene un 95% de confianza de que el valor promedio en la población de referencia se encuentre entre 2.5 y 8.5 días; con estancia hospitalaria promedio de 5.5 días. Se observo que las pacientes tuvieron que permanecer por un menor periodo de 8 días hospitalizadas.

6.1.7. Con lo que respecta a los reingresos se observo en los casos un 76% de pacientes que no reingreso por nuevo episodio de TPP vrs un 70% en los controles. De las pacientes que si reingresaron un menor porcentaje de pacientes reingreso en los casos: 24 % comparado con un 29% en los controles (OR 0.74 IC 95% 0,26-2.09;  $p=0.5323197$ ) pero aunque los controles tengan una mayor cantidad de recurrencia que los casos por los resultados descritos se concluye que no hay diferencia significativa entre ambos, por lo que se acepta la hipótesis nula.

## 6.2 CONCLUSIONES

- 6.2.1. La mediana de edad en la población a estudio fue 24 años, con un valor medio de referencia de 19 a 29 años.
- 6.2.2. La edad gestacional en la cual se observó mayor incidencia de trabajo de parto pretérmino fue en ambos grupos la de 33 a 34 semanas gestacionales, con una media de 31 semanas gestacionales a la hora del ingreso.
- 6.2.3 Con relación con los antecedentes de trabajo de parto pretérmino en anteriores embarazos se evidencio que en ambos grupos, las pacientes tenían un mayor antecedente de no haber padecido de TPP en embarazos previos, pero un mayor porcentaje de no haber padecido en los casos, pero esta diferencia no es estadísticamente significativo.
- 6.2.4. Con respecto a la paridad la mayoría de la muestra correspondía a 1 a 2 embarazos previos tanto en los casos como en los controles.
- 6.2.5 La mayoría de las pacientes se logró controlar el episodio de trabajo de parto pretermino en ambos casos. Se observó mayor porcentaje de control del TPP en el grupo de los casos que los controles, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.
- 6.2.6. El promedio de la estancia hospitalaria en el estudio fue de 5.5 días, con un valor medio de referencia de 2.5 y 8.5 días.
- 6.2.7. En los reingresos ambos grupos tuvo una menor incidencia del mismo, se observó que el grupo de los casos tuvo menor porcentaje de reingreso que los controles pero este resultado no fue estadísticamente significativo.
- Por los datos obtenidos se concluye que tanto la progesterona micronizada como coadyuvante del tratamiento tocolítico estandarizado y el tratamiento tocolítico solo tuvieron resultados similares en lo que respecta el antecedente de TPP previo, lograron controlar el cuadro de trabajo de parto pretermino en en el periodo de 5.5 días y la incidencia de reingreso fue baja en ambos grupos; por lo anteriomente descrito y refiriéndose a que no existió diferencia estadísticamente significativa no se puede aceptar la hipótesis alterna en este estudio por lo que **acepta la hipótesis nula.**

### 6.3 RECOMENDACIONES

- 6.3.1 El uso de progesterona micronizada como coadyuvante del tratamiento del trabajo de parto pretermino en este estudio no se recomienda, ya que no ofreció mayor eficacia que el uso del tratamiento tocolítico estándar en pacientes con trabajo de parto pretérmino.
- 6.3.2 Planificar el diagnóstico temprano y oportuno del trabajo de parto pretermino en las pacientes desde que son evaluadas en la consulta externa de control prenatal, así como en la emergencia del hospital de Ginecología y Obstetricia.
- 6.3.3 Determinar la etiología causante del desarrollo del trabajo de parto pretermino e individualizar el tratamiento indicado en cada paciente.
- 6.3.4 Dar seguimiento de los casos en consulta externa y evaluar la evolución de los casos en lo que respecta a los reingresos por la misma patología, la continuación del embarazo o la resolución del mismo y la indicación que llevo a decidir la resolución del embarazo.

## 7. BIBLIOGRAFIA

- 1.-Meis, P. et al. **PREVENTION OF RECURRENT PRETERM DELIVERY BY 17 ALPHA-HYDROXYPROGESTERONE CAPROATE.** N Engl J Med 348:2379-85. 2003
- 2.-Tumala, R. et al. **INEFFICACY OF 17 ALPHA-HIDROXYPROGESTERONE CAPROATE IN THE PREVENTION OF PREMATURE IN TWIN.** OBSTET GYNECOL 56:692. 1980
- 3.-Goldenberg, N. et al. **INTRAUTERINE INFECTION AND PRETERM DELIVERY.** N Engl J Med 342:1505.2000
- 4.-Meis, P. et al. **DOES PROGESTERONE TREATMENT INFLUENCE RISK FACTORS FOR RECURRENT PRETERM DELIVERY?** OBSTET GYNECOL 106 (3):557. 2005
- 5.-ACOG. **USE OF PROGESTERONE TO REDUCE PRETERM BIRTH.** 102(291). 2003
- 6.-Fonseca, E. et al. **PROGESTERONE AND THE RISK OF PRETERM BIRTH AMONG WOMEN WITH A SHORT CERVIX.** N Engl J Med 357:462-9. 2007
- 7.-Creasy, R. et.al. **SYSTEM FOR PREDICTING SPONTANEOUS PRETERM BIRTH.** OBSTET GYNECOL 55 (6). 1980
- 8.-Norwitz, J. et.al. **THE CONTROL OF LABOR .** N Engl J Med 341(9):665. 1999
- 9.-Smith, R. et.al. **MECHANISMS OF DISEASE PARTURITION.** N Engl J Med 356:271-83. 2007
- 10.-Simhan, H. et.al. **PREVENTION OF PRETERM DELIVERY.** N Engl J Med 357:477-87. 2007

- 11.-Petrini, J. et.al. **ESTIMATED EFFECT OF 17 ALPHA-HYDROXYPROGESTERONE CAPROATE ON PRETERM BIRTH IN THE UNITED STATES.** N Engl J Med 357:477-87. 2007
- 12.-Odibo, A. et.al. **17\_-HYDROXYPROGESTERONE CAPROATE FOR THE PREVENTION OF PRETERM DELIVERY A COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS.** OBSTET GYNECOL 108(3). 2006
- 13.-Sanchez-Ramos, L. et.al. **PROGESTATIONAL AGENTS TO PREVENT PRETERM BIRTH.** OBSTET GYNECOL 105(2). 2005
- 14.-Hartmann, K.**CERVICAL DIMENSIONS AND RISK OF PRETERM BIRTH.**OBSTET GYNECOL 93:504–9. 1999
- 15.-Castracane, D. et.al.**ENDOCRINOLOGY OF PRETERM LABOR.**OBSTET GYNECOL.43(4): 717–726. 2004
- 16.-Adams, M. et.al. **RATES OF AND FACTORS ASSOCIATED WITH RECURRENCE OF PRETERM DELIVERY.** JAMA 283(12):1591. 2000
- 17.-Hollier, L. et.al. **PREVENTING PRETERM BIRTH: WHAT WORKS, WHAT DOESN'T.** Obstetrical And Gynecological Survey 60(2). 2005
- 18.-Meis,P. et.al. **PROGESTERONE TREATMENT TO PREVENT PRETERMBIRTH**OBSTET GYNECOL 47(4):784–795. 2006
- 19.-Rouse, D. et.al. **A TRIAL OF 17 ALPHA-HYDROXYPROGESTERONE CAPROATE TO PREVENT PREMATUREITY IN TWINS.** N Engl J Med 357:454-61. 2007
- 20.-Mesiano, S. et.al. **MYOMETRIAL PROGESTERONE RESPONSIVENESS.** Seminars In Reproductive Medicine 25(1). 2007  
21.-term syndrome: the unmet need. Research & Clinical Forums 1994; 16: 9–33.
- 22.- Keirse MJNC. **NEW PERSPECTIVES FOR THE EFFECTIVE TREATMENT OF PRETERM LABOR.** Am J Obstet Gynecol 1995;173:618–628.

23.- Rogowski JA. **THE ECONOMICS OF PRETERM DELIVERY. PRENAT NEONAT MED** 1998;3:16–20.

24.-Chalmers I, Altman D. Foreword. En: Chalmers I, Altman DG, eds. Systematic reviews. London: BMJ Publishing Group; 1995.

25.-. **PREGNANCY AND CHILDBIRTH MODULE.** En: The Cochrane Database of Systematic Reviews [base de datos en disquete y CDROM]. Oxford: The Cochrane Collaboration; Issue 2, 1995. Update Software. Puede conseguirse de BMJ Publishing Group, Londres.

26.- The Cochrane Library. The Cochrane Library Database on Disk and CDROM. Oxford: The Cochrane Collaboration, Issue 3, 1998. Update Software.

27.- Alexander S, Keirse MJNC. **FORMAL RISK SCORING DURING PREGNANCY. EN: CHALMERS I, ENKIN M, KEIRSE MJNC. EFFECTIVE CARE IN PREGNANCY AND CHILDBIRTH.** Oxford University Press: 1989.

28.-McLean M, Walters WAW, Smith R. **PREDICTION AND EARLY DIAGNOSIS OF PRETERM LABOR: A CRITICAL REVIEW. OBSTET GYNECOL SURVEY** 1993;48:209–225.

29.-Hueston WJ, Knox MA, Eilers G, Pauwels J, Lonsdorf D. **EDUCATION IN THE PREVENTION OF PRETERM BIRTH.** Obstet Gynecol 1995;86:705–712.

30.- Buekens P, Alexander S, Boutsen M, Blondel B, Kaminski M, Rejd M, and **EUROPEAN COMMUNITY COLLABORATIVE STUDY GROUP ON PRENATAL SCREENING. RANDOMISED CONTROLLED TRIAL ON ROUTINE CERVICAL EXAMINATION IN PREGNANCY.** Lancet 1994;344: 841–844.



7. Tratamiento tocolítico mas tratamiento coadyuvante con progesterona micronizada

SI \_\_\_\_\_

NO \_\_\_\_\_

8. Reingreso por nuevo episodio de trabajo de parto pretermino

SI \_\_\_\_\_

NO \_\_\_\_\_

9. Evolución del caso

TPP Controlado \_\_\_\_\_

Resolución del embarazo \_\_\_\_\_

ANEXO NO. 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Eficacia de la progesterona como coadyuvante en el tratamiento del trabajo de parto pre término en el Hospital de Gineco-Obstetricia, IGSS PAMPLONA, en el periodo de marzo-agosto 2009

Yo \_\_\_\_\_

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He podido hacer Preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio

He Hablado con:

\_\_\_\_\_

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

Cuando quiera,

Sin tener que dar explicaciones

Sin que esto repercuta sobre mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el ensayo

Fecha \_\_\_\_\_

FIRMA DEL PARTICIPANTE

\_\_\_\_\_

## PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: “**Progesterona micronizada como coadyuvante en el tratamiento de trabajo de parto pretérmino**”, para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.