



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO Y
PROYECTOS ESPECIALES DEL ÁREA DE LA SALUD

PROGESTERONA SÉRICA Y SU ASOCIACIÓN A PARTO PRETÉRMINO EN MUJERES
EMBARAZADAS ATENDIDAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA EN EL
PERIODO DE MARZO 2013 A MARZO 2014

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DRA. ADRIANA BAÉZ TIBURCIO
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA

ASESOR EXPERTO
DR. MIGUEL ÁNGEL DOMINGUEZ MENA
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
CIRUGÍA ENDOSCÓPICA GINECOLÓGICA

ASESOR METODOLÓGICO
MTO. ALEJANDRO PORRAS BOJALIL
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
ALTA ESPECIALIDAD EN CLIMATERIO Y MENOPAUSIA
MAESTRO EN EDUCACIÓN
COORDINACIÓN DE RESIDENCIAS MÉDICA

INDICE

| | |
|---|----|
| 1. Resumen | 1 |
| 2. Marco teórico | 2 |
| a. Antecedentes generales..... | 2 |
| b. Antecedentes específicos | 5 |
| 3. Justificación | 8 |
| 4. Planteamiento del problema | 10 |
| 5. Objetivos de la investigación..... | 11 |
| 6. Material y metodo | 12 |
| 7. Aspectos éticos. | 16 |
| 8. Resultados | 17 |
| 9. Conclusiones | 27 |
| 10. Discusión | 28 |
| 11. Recursos humanos y financiamiento | 29 |
| 12. Cronograma de actividad | 30 |
| 13. Bibliografía | 31 |

RESUMEN

INTRODUCCION. El parto pretérmino representa un problema de salud y su prevención es un reto que tenemos en el servicio de Ginecología y Obstetricia. El parto pretérmino se presenta en el 8 al 10% de todos los embarazos a nivel mundial, con ligeras variaciones dependiendo del país, que condiciona el 70% de la mortalidad perinatal.

OBJETIVO. Determinar las concentraciones séricas de progesterona durante los embarazos que llegaron a termino, los que tuvieron amenaza de parto pretérmino y los de parto pretérmino.

MATERIAL Y METODOS. Mediante un estudio de cohorte prospectivo captamos a las pacientes que acudieron a la consulta externa y a urgencias del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Puebla en el periodo de marzo 2013 a marzo 2014 que cursaron con embarazo y se les determinó los niveles de progesterona sérica.

RESULTADOS. Estudiamos un grupo de 79 pacientes, 34 fueron eliminadas porque al termino del periodo de estudio seguían embarazadas quedando 45 con la siguiente distribución: 39 (87%) pacientes tuvieron un embarazo de termino, una (2%) embarazo pretérmino, 5 (11%) abortaron y no tuvimos ninguna paciente con amenaza de parto pretérmino. La única paciente con parto pretérmino fue a la semana 35 de gestación, con 75.9 ng/ml en la semana 33 de gestación.

CONCLUSIÓN. Los niveles de progesterona sérica sí están relacionados con la frecuencia de parto pretermino, porque en la paciente con parto pretérmino de nuestro estudio, la progesterona se encontró disminuida en un 30% en relación a los niveles de progesterona de los embarazos a término.

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES GENERALES

Definición

Parto Pretérmino: se define como aquel nacimiento que tiene lugar entre la semana 20.1 y la 36.6 de gestación.

Amenaza de parto pretérmino: es la presencia de contracciones uterinas regulares (mas de 4 en 20 a 30 minutos), con cambios cervicales (al menos 2cm de dilatación en nulíparas o 3 cm en multíparas) así como borramiento cervical del 80% o mas.

Bajo peso al nacer define a neonatos que nacen demasiado pequeños, y parto pretérmino o prematuro son los términos que se usan para definir a neonatos que nacen en etapas demasiado tempranas de la gestación. ⁽¹⁾

Epidemiología

El parto pretérmino acontece en el 8 al 10% de todos los embarazos, con una banda de oscilación del 5 al 15% dependiente de los grupos poblacionales que se analizan. En general, se ha encontrado relación entre la alimentación deficiente en calidad y cantidad, y la prematuridad. Igualmente, las mujeres de raza negra tienen mayor probabilidad de parto pretérmino y no necesariamente en las de grupos de nivel socioeconómico bajo, pues las diferencias se mantienen en todos los estratos sociales. La edad extrema de la fase reproductiva se informa como predisponente para parto pretérmino.

Factores de riesgo

Existe una serie de factores de muy diversa índole que se conocen como factores de riesgo del parto pretérmino, como son:

1. Nivel socioeconómico.
 - a. Bajo nivel: entendido como familias con deficiente nivel educacional, laboral y, por lo tanto, muy probablemente deficiencias alimenticias.
 - b. Raza: la incidencia de partos pretérmino en las mujeres de raza negra es del doble aproximadamente de la de raza blanca sin estar relacionado con el nivel socioeconómico.
 - c. Edad: en edades extremas
2. Historia obstetrica.
 - a. Antecedentes de parto pretermino previos: el riesgo aumenta después de cada parto pretérmino.

- b. Insuficiencia cervical: falta de capacidad por parte del útero de mantener cerrado su orificio cervical interno. Insuficiencia que puede ser congénita o adquirida.
 - c. Malformaciones úterinas: el análisis de las pacientes con malformaciones uterinas determina una probabilidad de parto pretermino del 23 al 25%.
 - d. Patología tumoral uterina: los miomas uterinos únicos grandes o múltiples dan un incremento de la aparición de parto pretérmino
3. Hábitos, estado emocional y físico durante el embarazo.
- a. Toxicomanías y drogodependencias: se ha demostrado una mayor probabilidad de parto pretérmino en las pacientes con hábito tabaquico importante, y es directamente proporcional al número de cigarrillos diarios.
 - b. Estado emocional. Es bien conocido y esta demostrado las circunstancias de que el estado de estrés laboral, familiar y personal aumenta la probabilidad de parto pretérmino.
 - c. Excesiva actividad física.
4. Complicaciones durante el embarazo: enfermedades propias y enfermedades asociadas al embarazo.
- a. Infecciones genitales y no genitales: las endotoxinas liberadas por determinados gérmenes, sobre todo los gramnegativos son capaces de desencadenar el parto.
 - b. Bacteriuria asintomática. Asociada a tasas altas de parto pretermino.
 - c. Preeclampsia. Sera tanto mas probable el parto pretermino cuanto mas grave sea la enfermedad hipertensiva del embarazo.
 - d. Enfermedades asociadas a la gestación. Cardiopatías, hepatopatías, tiroidopatías.
 - e. Hiperdistensión de la fibra uterina: en los casos de gestación múltiple y polihidramnios.
 - f. Defectos congénicos. Es mas frecuente el parto pretérmino en las gestantes portadoras de un feto malformado.
 - g. Gestación con producto de reproducción asistida. Principalmente por las gestaciones múltifetales.
 - h. Hemorragias uterinas: se ha encontrado también un cierto incremento de los parto pretérmino en las gestantes con hemorragias del primer y segundo trimestre.

INFECCIÓN COMO UNA CAUSA DE TRABAJO DE PARTO PRETÉRMINO

Se estima que el 50% de los partos prematuros espontáneos se asocian

con una infección ascendente del tracto genital⁽²⁾, y los que se producen antes de las 30 semanas de embarazo aún tienen mayores posibilidades de estar relacionados con una infección. ⁽³⁾

La infección intrauterina ha surgido como un mecanismo frecuente e importante del parto pretérmino. Es el único proceso patológico para el cual se ha establecido una relación causal firme con el parto pretérmino, con fisiopatología definida.

Frecuencia y significado clínico de la infección intrauterina

La cavidad amniótica es considerada estéril. Sin embargo, al menos 1% de las gestantes a término tendrá bacterias en el líquido amniótico. El aislamiento de bacterias en el líquido amniótico es un descubrimiento patológico, que es referido como la invasión microbiana de la cavidad amniótica. La mayor parte de estas infecciones es de naturaleza subclínica y no puede ser descubierta sin el análisis de líquido amniótico. ⁽¹⁾

En pacientes con trabajo de parto pretérmino y membranas intactas, la prevalencia de cultivos positivos de líquido amniótico es 12.8%. Sin embargo, entre aquellas pacientes en trabajo de parto pretérmino que dan a luz, la frecuencia es 22%. En pacientes con ruptura prematura de membranas, la prevalencia de cultivo positivo de líquido amniótico es de 32-40%, sin embargo, en el momento del inicio de trabajo de parto, al menos 75% de ellas tendrá invasión microbiana de la cavidad amniótica, indicando que hay un incremento dramático en la prevalencia de cultivos positivos en líquido amniótico cuando las pacientes con ruptura prematura de membranas entran en trabajo de parto.

Muchas infecciones son polimicrobianas, y los gérmenes aislados con mayor frecuencia son los micoplasmas genitales; *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis*; los anaerobios, estreptococos del grupo B, *Gardnerella vaginalis* y cepas de gramnegativos incluyendo *Escherichia coli*. ⁽⁴⁾

Hipótesis sobre el mecanismo desencadenante del parto en presencia de infección.

La respuesta inflamatoria que se origina por parte del sistema inmune materno ante la presencia de gérmenes podría desencadenar el inicio del parto y, los mayores candidatos para actuar como efectores son las citoquinas.

Las citoquinas son proteínas de pequeño tamaño sintetizadas de forma preferente, pero no única, por células del sistema inmunitario y que mediatizan la mayoría de las interacciones inmunitarias.

Varias citoquinas son potentes estimuladores de la síntesis de prostaglandinas a nivel local, que constituyen el primer paso para el establecimiento de dinámica uterina. Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 1 (IL-1) han demostrado *in vitro* y en experimentación animal una importante capacidad de estimular contracciones uterinas mantenidas y finalmente, parto pretérmino.

Las IL-1 estimulan la producción de prostaglandinas por el amnios, la decidua y el miometrio. La decidua humana puede producir IL-1 en respuesta a ciertos productos bacterianos. La concentración amniótica de IL-1 es superior en las pacientes con parto pretérmino e infección amniótica. A la inversa, las pacientes con parto pretérmino, pero sin infección amniótica no tienen IL-1 en su líquido amniótico. Los cambios en las propiedades biofísicas del cérvix están asociados con los cambios en el colágeno y los aminoglucanos. La IL-1 estimula la actividad de la colagenasa y asimismo tiene efectos sobre el metabolismo de los aminoglucanos.

El factor de necrosis tumoral se segrega en los macrófagos activados y tiene propiedades similares a la IL-1; estimula la producción de prostaglandinas por el amnios y la decidua humana, se produce en la decidua humana en respuesta a ciertos productos bacterianos.

ANTECEDENTES ESPECIFICOS

REGULACIÓN DE LA CONTRACCIÓN Y RELAJACIÓN MIOMETRIALES

El control de la contracción miometrial es el meollo de la comprensión del mantenimiento del embarazo y el inicio del trabajo de parto. La regulación de la contracción de la célula miometrial, a diferencia de su relajación, puede dividirse de modo temporal en mecanismos agudos y crónicos. De manera aguda, es indispensable para la contracción muscular la interacción de miosina y actina. La miosina está constituida por múltiples cadenas ligeras y pesadas dispuestas en miofilamentos gruesos. La interacción de miosina y actina que produce activación de la trifofatasa de adenosina, hidrólisis del trifosfato de adenosina y generación de una fuerza, se lleva a cabo por fosforilación enzimática de la cadena ligera de miosina. Esta reacción de fosforilación es catalizada por la enzima cinasa de la cadena ligera de miosina, que es activada por el calcio. El calcio se une a la calmodulina, una proteína reguladora de la unión de calcio, que a su vez se une a la cinasa de la cadena ligera de miosina y la activa. De esa manera, los agentes que actúan sobre las células del músculo liso miometrial para producir un aumento de la concentración citosólica intracelular de calcio promueven la contracción. Los trastornos que causan un decremento de calcio favorecen la relajación. ⁽⁵⁾

Contribuciones de la progesterona y los estrógenos a la fase 0 del parto.

El parto comprende todos los fenómenos fisiológicos participantes en el nacimiento:

- a. El preludeo (Fase 0)
- b. La preparación (fase 1)
- c. El proceso (Fase 2)
- d. La recuperación (Fase 3)

En muchas especies es claro el papel de los esteroides sexuales: la progesterona inhibe y los estrógenos promueven los sucesos que llevan al parto. No obstante, en seres humanos parece muy probable que tanto estrógenos como progesterona sean

componentes de un sistema biomolecular más amplio a prueba de fallas, que instituye y mantiene la fase 0 del parto humano y así conserva el embarazo. En muchas especies, el retiro de la progesterona o privación de progesterona precede de manera directa al avance de la fase 0 a la 1 del parto. Además, la administración de progesterona a animales de algunas especies retrasa el parto y aminora la actividad miometrial. En esas especies ha sido bien estudiado el efecto progestacional de la progesterona y ha conducido a una mejor comprensión de porqué el miometrio de la fase 0 es relativamente carente de contractilidad. ⁽⁵⁾

Las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progesterona en el embarazo humano normal son enormes. Ambas rebasan con mucho las constantes de afinidad para los receptores de estrógenos y progesterona. Por ese motivo, es difícil comprender como los cambios relativamente sutiles en la razón de concentraciones de esos dos esteroides pudiesen regular procesos fisiológicos durante el embarazo humano.

Regulación de la comunicación intercelular miometrial por hormonas esteroides

Datos considerables indican que la progesterona favorece la quietud uterina por efectos directos o indirectos que causan disminución de la expresión de las proteínas vinculadas con la contracción. Las proteínas clave en el grupo de CAP incluirían conductos vinculados con la excitación del músculo liso, contracción, componentes de las uniones estrechas y receptores uterotónicos estimulantes. Se ha demostrado que la progesterona inhibe la expresión de la proteína de uniones estrechas, conexina 43, en varios modelos del trabajo de parto en roedores. La administración de progesterona evita o retrasa el trabajo de parto e impide la inducción normal de la expresión de la conexina 43 observada a término durante la activación uterina previa al trabajo de parto. La inhibición de la actividad de la progesterona a la mitad del embarazo por el antagonista del receptor de progesterona RU 486 lleva a una inducción prematura de la producción de la proteína conexina 43 en el útero y, así, estimula el trabajo de parto.

El tratamiento con estrógenos promueve la formación de uniones estrechas miometriales en algunos animales al aumentar la síntesis de conexina 43. La administración simultánea de antiestrogenos la impide. El tratamiento con progesterona también elimina el efecto estimulante de los estrógenos sobre la estructuración de uniones estrechas en algunos animales. Por el contrario, los antagonistas de progesterona llevan a la aparición prematura de uniones estrechas y trabajo de parto y parto pretérmino.

Chow y Lye encontraron que la concentración de mRNA de conexina 43 en tejidos miometriales humanos aumentaba antes del trabajo de parto, entre las 37 y 40 semanas de gestación, y lo hacía aún más después del inicio del trabajo de parto. Las uniones estrechas también aumentaron en el miometrio de mujeres en trabajo de parto. Estos procesos parecen regulados en parte por estrógenos y progesterona.

En un metanálisis de Cochrane se busco evaluar sobre los beneficios de la administración prenatal de progesterona para la prevención del parto prematuro, se incluyeron todos los ensayos controlados aleatorios publicados y no publicados en los que se administró progesterona por cualquier vía para prevenir el parto pretérmino encontrando que:

En el caso de todas la pacientes que habían recibido progesterona, se halló una reducción en el riesgo de parto pretérmino a menos de 37 semanas (6 estudios, 988 participantes, riesgo relativo [RR] 0.65: intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.54 a 0.79) y de parto pretérmino a menos de 34 semanas (1 estudio, 142 participantes, RR 0.15; IC del 95%; 0.04 a 0.064). Resultó menos probable que los recién nacidos de madres que habían recibido progesterona pesen al nacer menos de 2 500 g (4 estudios, 763 recién nacidos, RR 0,63; IC del 95%: 0,49 a 0,81) o que sufran una hemorragia intraventricular (1 estudio, 458 recién nacidos, RR 0,25; IC del 95%: 0,08 a 0,82). No se hallaron diferencias en cuanto a muerte perinatal entre las pacientes que recibieron progesterona y placebo (5 estudios, 921 participantes, RR 0,66; IC del 95%: 0,37 a 1,19). Se desconoce si existieron otras diferencias en relación a medidas de resultado maternas o neonatales. ⁽⁶⁾

En un estudio publicado por American Journal of Obstetrics and Gynecology en 2008 en el cual se buscaba determinar si la progesterona (P4) o la 17 alfa-hidroxiprogesterona inhibían directamente la contracción uterina humana in vitro y además aclarar el mecanismo de acción, se encontró que la progesterona a concentraciones equivalentes a los presentes en placenta y útero, inhibe en forma espontanea la contracción uterina por mecanismos no genómicos. ⁽⁷⁾

El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) publicó en octubre de 2012 el Boletín de Practica sobre la predicción y la prevención de parto pretérmino. Recomiendan ampliamente el uso de progesterona en pacientes embarazadas con riesgo de parto pretérmino a partir de las 16 a las 24 semanas de gestación, independientemente, si han tenido o no, parto pretérmino previo. ⁽⁸⁾

JUSTIFICACIÓN

El parto pretérmino representa no sólo un problema obstétrico, sino un problema de salud pública, ya que contribuye hasta en el 70% de la mortalidad perinatal a nivel mundial y produce una elevada morbilidad neonatal, tanto inmediata como a largo plazo, manifestada sobre todo por secuelas neurológicas que repercuten en la vida futura del neonato, de la madre, de las familias y de la sociedad.

Algunos factores médicos pueden elevar el riesgo de parto prétermino, por ejemplo: parto prematuro previo, sangrado vaginal persistente al inicio del embarazo, embarazo múltiple, rotura prematura de membranas, polihidrámnios, insuficiencia cervical, enfermedad cardíaca y anemia materna. La rotura prematura de membranas es quizá la entidad que más se asocia con el parto pretérmino y con complicaciones neonatales, sobre todo cuando hay complicaciones infecciosas que desencadenan corioamnioítis y septicemia neonatal.

Al año, en el mundo, ocurre cerca de 13 millones de partos prematuros. Su frecuencia varía de 8 al 10% en las regiones desarrolladas y hasta 40% en algunas regiones muy pobres. La mortalidad es mayor conforme se reduce el peso al nacimiento.

Los costos neonatales son inversamente proporcionales al peso al nacimiento y la edad gestacional, como lo demuestra el estudio realizado en el Hospital Regional de Especialidades número 23 del IMSS, en Monterrey, Nuevo León, México, con los siguientes resultados: en los recién nacido con un peso entre 500 y 1,500gramos y estancia hospitalaria de 23 días, los costos ascendieron a 322,000 pesos; para quienes pesaron entre 1,500 y 2,000 gramos con 12 días de hospitalización, el costo promedio fue de 72,000 pesos; mientras que fue de 2,500 pesos en los neonatos con peso entre 2,000 y 3,500gramos y dos días de hospitalización.

| INFLUENCIA DEL PESO AL NACIMIENTO EN LA MORTALIDAD NEONATAL | |
|---|----------------|
| PESO AL NACIMIENTO (GRAMOS) | MORTALIDAD (%) |
| Mayor de 3,000gr | 1.4 |
| 2,500 - 2,999 | 6.7 |
| 2,000 - 2499 | 4.1 |
| 1,500 - 1,900 | 39.1 |
| 1,000 - 1,499 | 61.9 |
| menor de 1,000 | 90.1 |

En el Hospital Universitario de Puebla se atiende un porcentaje elevado de pacientes embarazadas, sin embargo hasta el momento no se sabe con exactitud los niveles de progesterona en sangre con los que una paciente embarazada tiene riesgo de presentar amenaza de parto pretérmino o parto pretérmino, es decir, se carece de información suficiente para determinar con que nivel de progesterona en sangre, una mujer embarazada puede presentar amenaza de parto pretérmino o concluir en parto pretérmino. Es por eso que sería ideal contar con una estadística que nos ayude a saber el momento en el que el médico debe intervenir con acciones de prevención para evitar el parto pretérmino,

Si bien, están definidos los factores de riesgo, el porcentaje de parto pretérmino en la población aún es elevado, por lo que se busca en el presente trabajo de investigación medir los niveles de progesterona sérica en pacientes embarazadas desde el inicio de su control hasta el final de la gestación, con la finalidad de establecer los perfiles hormonales y comparar entre grupos con y sin parto pretérmino.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El parto pretérmino representa un problema importante en nuestra población y un gran reto en la prevención de esta patología al que nos enfrentamos en el servicio de Ginecología y Obstetricia.

Hasta el momento no contamos con un protocolo para la prevención de la amenaza de parto pretérmino y el parto pretérmino, el boletín práctico emitido por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia en octubre del 2012 hace resurgir la preponderancia de la progesterona y dictamina la administración de la misma a pacientes en el grupo de riesgo para parto pretérmino. El presente trabajo pretende establecer si las concentraciones séricas de progesterona durante el curso gestacional guardan alguna relación directa con el desenlace perinatal.

Como anteriormente se ha mencionado, el parto pretérmino se presenta en el 8 al 10% de todos los embarazos a nivel mundial, con ligeras variaciones dependiendo del país y, que condiciona el 70% de la mortalidad perinatal, es de gran importancia buscar las medidas necesarias para prevenir y de esta forma disminuir esta entidad.

De acuerdo a los estudios ya comentados, el parto pretérmino puede prevenirse con el uso de progesterona complementaria en mujeres que cuentan con factores de riesgo. Por lo anterior el objetivo del presente estudio es determinar los niveles de progesterona séricas en mujeres embarazadas y esclarecer si existe o no relación alguna con el desenlace perinatal, en concreto, el parto pretérmino.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVOS GENERALES

El objetivo del presente estudio es determinar los niveles de progesterona sérica en embarazadas atendidas en el Hospital Universitario de Puebla en el periodo que va de marzo 2013 a marzo 2014.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar las concentraciones séricas de progesterona durante los embarazos que llegaron a termino, los que tuvieron amenaza de parto pretérmino y los de parto pretérmino.

MATERIAL Y METODO

DISEÑO DE ESTUDIO:

Descriptivo, longitudinal, observacional y prospectivo.

UBICACIÓN DE ESPACIO Y TIEMPO

El presente estudio se realizara en el Hospital Universitario de Puebla en el periodo comprendido de marzo 2013 a marzo 2014.

ESTRATEGIA DE TRABAJO

Captar a las pacientes en forma prospectiva que acudan a la consulta externa y a urgencias del servicio de Ginecología y Obstetricia que cursen con embarazo y solicitar niveles de progesterona sérica.

VARIABLES

Categóricas:

- Aborto
- Amenaza de parto pretermino
- Parto pretermino
- Parto de termino

Numéricas:

- Exploración fisica: Presión arterial, altura de fondo uterino y frecuencia cardiaca fetal.
- Semanas de gestación.
- A todas las mujeres embarazadas que acudan a la consulta externa o urgencias del servicio de Ginecologia y Obstetricia del Hospital Universitario de Puebla, se solicitara niveles de progesterona serica cada mes hasta el termino del embarazo.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

ABORTO. Es la terminación del embarazo en forma espontanea antes de las 20 semanas de gestación ó antes de que el feto pese mas de 500gramos.

AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO. es la presencia de contracciones uterinas regulares, con cambios cervicales (al menos 2cm de dilatación en nuliparas o 3 cm en multiparas) así como borramiento cervical del 80% o mas.

PARTO PRETERMINO. Es aquel nacimiento que tiene lugar entre la semana 20.1 y la 36.6 de gestación.

PARTO DE TERMINO. Es la terminación del embarazo después de las 37 semanas de gestación

TENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA. Es la presión que ejerce la sangre sobre las paredes arteriales, en relación a los tiempos del ciclo cardiaco, sístole y diástole.

FECHA DE ULTIMA REGLA. Es la fecha en que inicio el sangrado en el ultimo periodo menstrual.

SEMANAS DE GESTACIÓN. Es la edad del feto o del embrión que se calcula a partir del primer día de la ultima menstruación.

FECHA PROBABLE DE PARTO. Es la en que se prevé el nacimiento de producto de acuerdo a la regla de Neaggle que se obtiene con la fecha de ultima regla mas siete días menos 3 meses y mas un año.

ALTURA DE FONDO UTERINO. Es la medida que se toma del borde superior de la sínfisis del pubis al fondo uterino en una mujer embarazada y se mide en centímetros.

MUESTREO

Sera determinístico, la muestra estará constituida por todos los pacientes que reúnan los criterios de selección, quienes serán incluidos uno tras otro y en forma consecutiva sin ceguedad.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Conveniente.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

1. Criterios de inclusión

- a. Pacientes embarazadas derechohabientes que acudan a control prenatal en la consulta externa y al servicio de urgencias de Ginecología y Obstetricia.

2. Criterios de exclusión
 - a. Pacientes que cuenten con terapia con progesterona complementaria administrada por cualquier vía.
 - b. Pacientes con embarazo gemelar.
 - c. Pacientes que cursen con patologías asociadas y no asociadas al embarazo.
3. Criterios de eliminación
 - a. Pacientes embarazadas cuya resolución obstétrica no se lleve a cabo en el Hospital Universitario de Puebla.
 - b. Pacientes que concluyan el embarazo posterior a cierre de información.

METODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizará un interrogatorio y se reportan en una hoja de recolección de datos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Numero progresivo: _____ Fecha: _____
Numero de expediente: _____ Edad: _____
Antecedentes Gineco-Obstétricos: MPF: _____
FUM: _____ FPP: _____ SDG: _____
Gesta: _____ Partos: _____ Abortos: _____
Cesárea: _____
TA: _____ Peso previo al embarazo: _____
Peso actual: _____

Semana de gestación

Nivel sérico de progesterona

Edad gestacional a la resolución
Vía e indicación de resolución

ASPECTOS ÉTICOS

Se respetara lo señalado en la Ley General de Salud para la investigación clínica. Los datos se conservarán en confidencialidad y anonimato. Se realizara de forma rutinaria sin peligro para la paciente y sin necesidad de requerir hoja de consentimiento informado.

RESULTADOS

En el periodo del 01 de marzo de 2013 al 30 de marzo del 2014 estudiamos un grupo de 79 pacientes, con el objetivo de determinar las concentraciones séricas de progesterona durante los embarazos que llegaron a termino, los que tuvieron amenaza de parto pretérmino y los de parto pretérmino.

De las 79 pacientes embarazadas, 34 fueron eliminadas porque al termino del periodo de estudio seguían embarazadas quedando 45 con la siguiente distribución: 39 (87%) pacientes tuvieron un embarazo de término, una (2%) embarazo pretérmino, 5 (11%) abortaron y no tuvimos ninguna paciente de amenaza de parto pretérmino (tabla 1).

De 39 (87%) pacientes con embarazo de termino , a 13 se les determinó la progesterona sérica de la semana 5 a la semana 12 de gestación, con los siguientes resultados respectivamente: semana de gestación (SG) 7, 12 ng/ml de progesterona; 8, 19.3; 9, 13.5; 9, 29.1; 10, 28; 10, 29.1; 11, 23.3; 11, 23.4; 11, 24.4; 11, 32.7; 11, 34.9; 12, 24.3; 12, 32.7 (tabla 2).

Cinco (11%) mujeres presentaron aborto entre las semanas 5 a 12 de la gestación y tuvieron los siguientes niveles séricos de progesterona respectivamente: semana de gestación (SG) 5, 3.9 ng/ml de progesterona; 8, 9; 8, 12.4; 11, 22.4; 12, 23. (tabla 3).

La única paciente con parto pretérmino fue a la semana 35 de gestación, con 75.9 ng/ml en la semana 33 de gestación (tabla 6).

Tabla I. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES DE ACUERDO A LA EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO

| | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------------|------------|------------|
| Embarazo de Termino | 39 | 87 |
| Embarazo Pre-termino | 1 | 2 |
| Amenaza de parto pre-termino | 0 | 0 |
| Aborto | 5 | 11 |
| Total | 45 | 100 |

Grafica I. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES DE ACUERDO A LA EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO

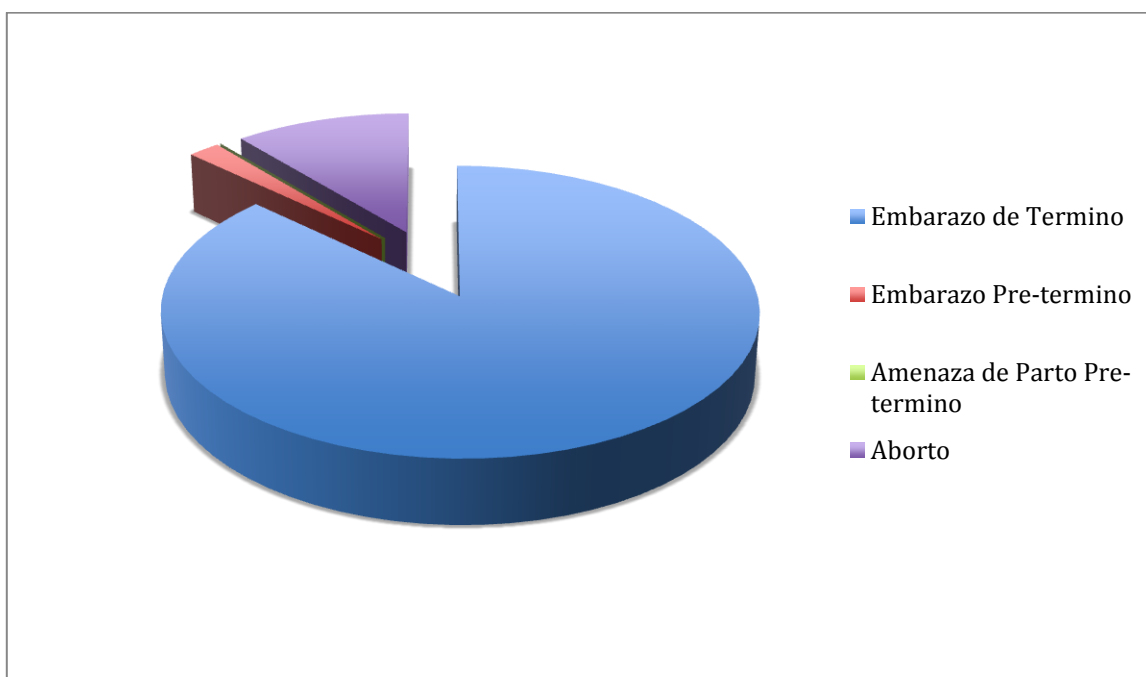


Tabla 2. DETERMINACIÓN DE PROGESTERONA ENTRE LA SEMANA 5 A 12 DE GESTACIÓN EN PACIENTES CON EMBARAZO A TERMINO

| Edad materna | Semana de gestación | Progesterona (ng/ml) |
|--------------|---------------------|----------------------|
| 28 | 7 | 12 |
| 31 | 8 | 19.3 |
| 28 | 9 | 13.5 |
| 28 | 9 | 29.1 |
| 29 | 10 | 28 |
| 21 | 10 | 29.1 |
| 36 | 11 | 23.3 |
| 31 | 11 | 23.4 |
| 29 | 11 | 24.4 |
| 30 | 11 | 32.7 |
| 34 | 11 | 34.9 |
| 36 | 12 | 24.3 |
| 29 | 12 | 32.7 |

Tabla 3. DETERMINACIÓN DE PROGESTERONA ENTRE LA SEMANA 5-12 DE GESTACIÓN EN PACIENTES CON ABORTO

| Edad | Semana de gestación | Progesterona (ng/ml) |
|------|---------------------|----------------------|
| 38 | 5 | 3.9 |
| 33 | 8 | 9 |
| 28 | 8 | 12.4 |
| 26 | 11 | 22.4 |
| 29 | 12 | 23 |

Grafica 2. DETERMINACIÓN DE PROGESTERONA ENTRE LA SEMANA 5-12 DE GESTACIÓN EN PACIENTES CON Y SIN ABORTO

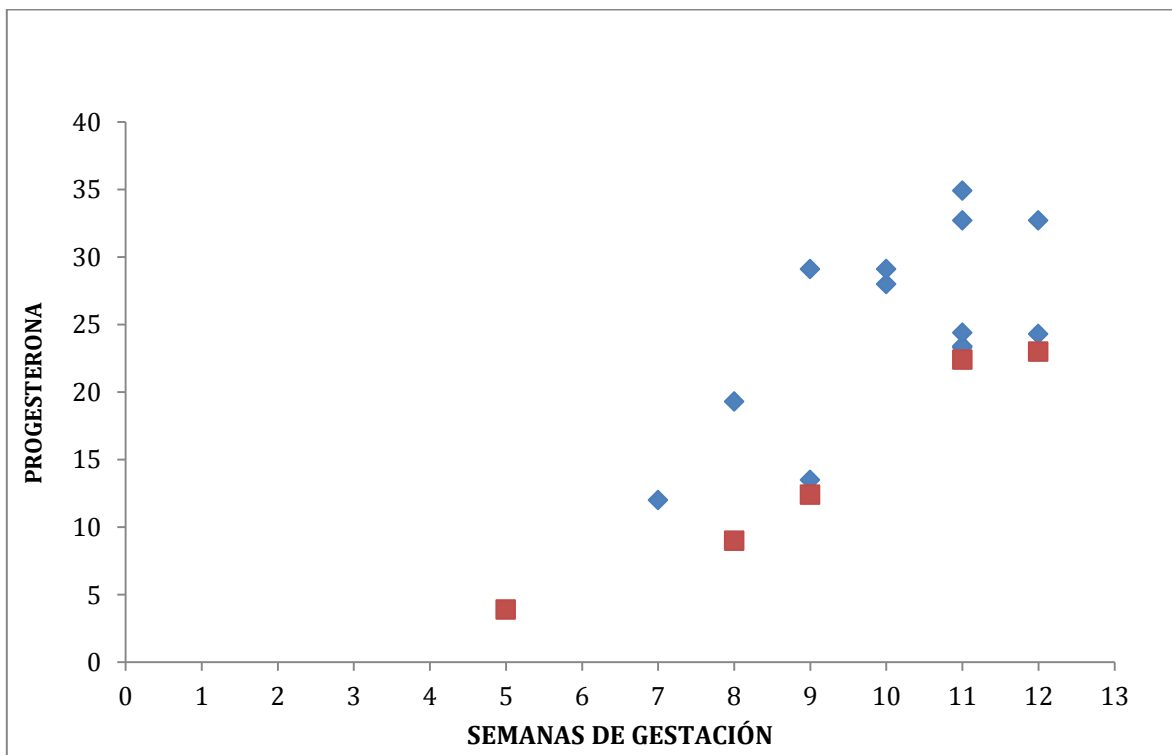


Tabla 4. PACIENTES CON ABORTO POR SEMANAS DE GESTACIÓN
Y NIVELES (ng/ml) DE PROGESTERONA

| Semana en que aborto | Semanas de gestación | | | | | | | | |
|----------------------|----------------------|-----|---|------|---|----|------|----|--|
| | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | |
| 8 | 3.9 | 9.2 | | | | | | | |
| 9 | | | | 9 | | | | | |
| 9 | | | | 12.4 | | | | | |
| 11 | | | | | | | 22.4 | | |
| 19 | | | | | | | | 23 | |

Tabla 5. PROGESTERONA EN EMBARAZOS DE TERMINO EN LA SEMANA 33 DE GESTACIÓN
n=5

| | |
|----------------|-------------|
| Nivel superior | 135.1 ng/ml |
| Nivel promedio | 110 ng/ml |
| Nivel inferior | 108.4 ng/ml |

Tabla. 6 PROGESTERONA EN PACIENTE CON PARTO PRETÉRMINO

| SEMANAS DE GESTACIÓN | PROMEDIO TERMINO | PRETERMINO |
|----------------------|------------------|------------|
| 33 | 110 ng/ml | 75.9 ng/ml |

Grafica 3. PROGESTERONA EN PACIENTE CON PARTO PRETÉRMINO

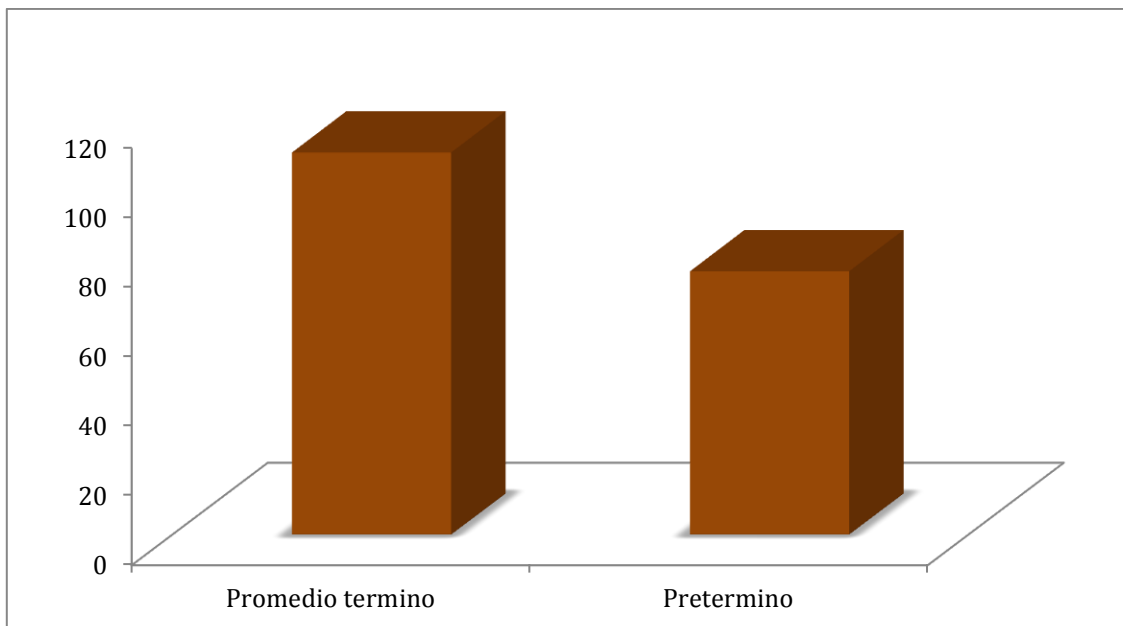
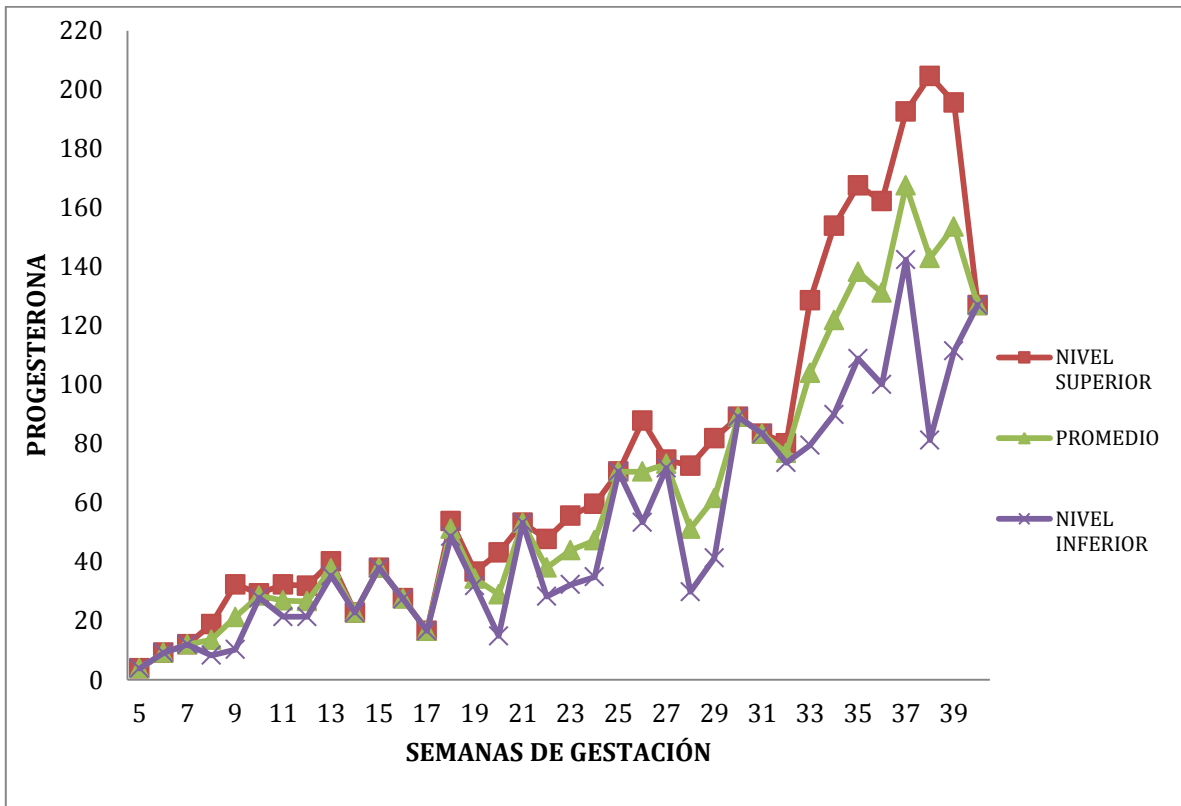


Tabla 7. PACIENTES QUE CONCLUYERON EL EMBARAZO DURANTE EL ESTUDIO

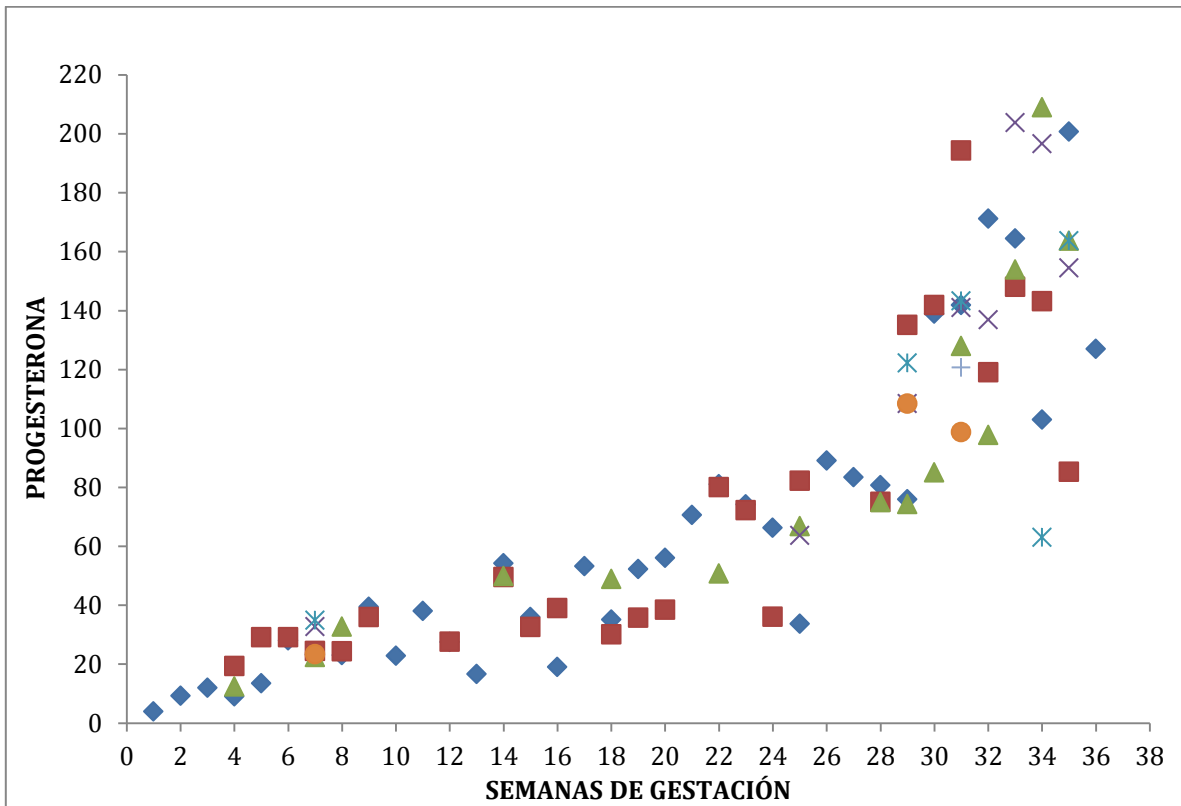
| Número | Semanas de Gestación | Progesterona (ng/ml) | Semana de Resolución |
|--------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 1 | 5 | 3.9 | 7.5 |
| 2 | 8 | 9 | 9 |
| 3 | 8 | 12.4 | 9 |
| 4 | 11 | 22.4 | 11 |
| 5 | 12 | 23 | 19 |
| 6 | 13 | 39.4 | 39.6 |
| 7 | 15 | 38 | 41 |
| 8 | 17 | 16.6 | 38 |
| 9 | 19 | 32.6 | 38.5 |
| 10 | 22 | 30.1 | 41 |
| 11 | 23 | 35.7 | 40.5 |
| 12 | 23 | 52.2 | 37 |
| 13 | 23 | 56 | 38.6 |
| 14 | 26 | 80.1 | 38.2 |
| 15 | 26 | 81 | 38.5 |
| 16 | 27 | 72 | 37 |
| 17 | 27 | 74.2 | 38.6 |
| 18 | 28 | 66.3 | 40 |
| 19 | 30 | 89.1 | 37 |
| 20 | 31 | 83.4 | 38 |
| 21 | 32 | 80.7 | 37.2 |

| | | | |
|----|----|-------|------|
| 22 | 33 | 75.9 | 35 |
| 23 | 33 | 135.1 | 38.4 |
| 24 | 33 | 108.4 | 39 |
| 25 | 33 | 108 | 38.5 |
| 26 | 33 | 122.2 | 40.2 |
| 27 | 35 | 127.9 | 38 |
| 28 | 35 | 141.9 | 38 |
| 29 | 35 | 194.3 | 40 |
| 30 | 35 | 138.9 | 39.3 |
| 31 | 35 | 141 | 38.5 |
| 32 | 35 | 143.3 | 38.1 |
| 33 | 36 | 171.2 | 37 |
| 34 | 36 | 129 | 39.2 |
| 35 | 37 | 203.8 | 38.2 |
| 36 | 37 | 164.4 | 41 |
| 37 | 37 | 148 | 41 |
| 38 | 37 | 153.9 | 39.1 |
| 39 | 38 | 103 | 38 |
| 40 | 38 | 143.2 | 39.5 |
| 41 | 38 | 209 | 40.5 |
| 42 | 39 | 154.5 | 40.2 |
| 43 | 39 | 163.7 | 39.5 |
| 44 | 39 | 200.7 | 39 |
| 45 | 40 | 127 | 40 |

Grafica 3. NIVELES SERICOS DE PROGESTERONA EN LAS DIFERENTES SEMANAS DE GESTACIÓN CON UNA DESVIACIÓN ESTÁNDAR



Grafica 5. NIVELES SERICOS DE PROGESTERONA EN LAS DIFERENTES SEMANAS DE GESTACIÓN



CONCLUSIÓN

En el presente estudio los niveles de progesterona sérica están relacionados con el desarrollo de parto pretérmino, debido a que en la única paciente con parto pretérmino la medición de progesterona se encontró disminuida en un 30% en relación a los niveles de progesterona de los embarazos a término.

Los resultados de nuestro estudio son sugerentes de que la progesterona sí disminuye en los embarazos pretérmino, sin embargo hay que considerar que el tamaño de la muestra fue pequeño y que este resultado se puede deber al azar, por otro lado sí concuerda con las recomendaciones emitidas por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia.

DISCUSIÓN

La prevención del parto prematuro es una prioridad de la salud. El propósito final de las intervenciones diseñadas para reducir el parto prematuro es la mejora en el resultado perinatal.

Varios autores han propuesto que la progesterona puede ser útil para inhibir la contracción uterina y de esta forma administrarse en forma profiláctica a mujeres con riesgo de parto pretérmino.

La tocolísis es útil para la prolongación a corto plazo del embarazo en mujeres con amenaza de parto pretérmino o trabajo de parto pretérmino, sin embargo, en esta última situación el tiempo que se puede ganar con la tocolísis es poco sin que se logre disminuir la morbilidad y mortalidad neonatal por lo que es necesaria la profilaxis en pacientes con riesgo elevado de parto pretérmino o antecedente del mismo.

Algunos estudios apoyan el papel de progesterona en la prevención del parto pretérmino en mujeres con riesgo elevado. Da Fonseca en 2003 en un estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego administró progesterona vaginal 100mg diarios de las 24 a las 34 semanas de gestación encontrando que la profilaxis con progesterona reduce el riesgo de parto pretérmino en mujeres con riesgo elevado. Estos hallazgos se relacionaron con lo encontrado por Fonseca y colaboradores en 2007, Hassan y colaboradores en 2011 quienes administraron progesterona profiláctica vía vaginal a mujeres con cérvix corto medido por ultrasonido.

Se han realizado varios estudios en los que se concluye que la administración de progesterona inhibe las contracciones uterinas y por lo tanto es útil en la prevención de parto pretérmino, sin embargo, en la actualidad no contamos con estudios que determinen los niveles normales de progesterona en sangre por semanas de gestación, lo cual sería de gran utilidad para determinar qué pacientes cursan en algún momento de la gestación con niveles de progesterona por debajo de parámetros normales y de esta forma se pueda administrar como profilaxis para parto pretérmino disminuyendo así la morbilidad y mortalidad neonatal.

Por todo lo anterior sería de gran importancia la elaboración de nuevos estudios para la medición de niveles de progesterona a lo largo del embarazo de tal forma que se pueda contar con tablas percentilares para las diferentes semanas de gestación durante todo el embarazo.

RECURSOS HUMANOS Y FINANCIAMIENTO

RECURSOS HUMANOS

Tesista y asesores: experto y metodológico

RECURSOS MATERIALES

Procesador de datos y material didáctico del Hospital Universitario de Puebla.

RECURSOS FINANCIEROS

Los propios del tesista

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

GRÁFICA DE GANTT

| ACTIVIDADES | 2013 | | | | | | | | | | | 2014 | | |
|---------------------------------|------|-----|-----------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|------|---------|-----|
| | FEB | MZO | ABRI L | MAY O | JU N | JU L | AG O | SE P | OC T | NO V | DI C | ENE | FE B | MAR |
| Presentación del protocolo | X | | | | | | | | | | | | | |
| Recolección de la información | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Organizar la Información | | | | | | | | | | | | X | X | |
| Análisis de la Información | | | | | | | | | | | | | X | X |
| Procesamiento de la Información | | | | | | | | | | | | | X | X |
| Elaborar documento preliminar | | | | | | | | | | | | | X | X |
| Documento final | | | | | | | | | | | | | X | X |

BIBLIOGRAFÍA

1. Cabero L, Cararach V, Fortuny A, Martínez de la Riva A. Concepto y factores predisponentes de la prematuridad. Decimo Curso Intensivo de Formación Continuada 2003; 61-65
2. Lockwood CJ. Predicting premature delivery no easy task. *N Engl J Med* 2002; 346:282-4
3. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, et al. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol* 2004; 79:351-7
4. Klein LL, Gibbs RS. Infección y parto prematuro. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2005; 397-410
5. Cunningham FG et al. Regulación de la contracción y relajación miométriales. *Obstetricia de Williams* 2005; 161-170
6. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Administración prenatal de progesterona para la prevención del parto prematuro. Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2006, 3-5
7. Ruddock NK, Shi S-Q, Jain S, et al. Progesterone, but not 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate, inhibits human myometrial contraction, *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:391, e1-391.e7.
8. Iams J, Dildy G, Macones G, Silverman N. Prediction and prevention of preterm birth. Practice Bulletin No. 130. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 964-73
9. Espinoza J. Fisiopatología del Síndrome de Parto pretermino. *Rev. Per Gynecology and Obstetrics*. 2008; 54: 15-21

10. Guideline. Management of labor. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); Mar 2007. P.72
11. Barrera D, Avila E, Díaz L. Papel inmunológico de la progesterona en el mantenimiento del embarazo. Departamento de Biología de la reproducción. Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán. 2007, Vol. 59, numero 2; pp 139-145
12. Fonseca E B, M. D., Celik E, M.D., Parra M, M.D., Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix. N Engl J Med 2007; 357: 462-9
13. Hassan S.S., Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter J K, Khandelwal M, Vijayaraghavan J, Trivedi Y, Soma-Pillay P, Sambarey P. Dayal A, O'Brien J et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011 july; 38 (1): 18-31.
14. O'Brien J M, Adair C D, Lewis D F, Hall D R, De Franco E A, Fusey S, Soma Pillay P, Porter K. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol 2007;30: 687-696