

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

“IN SCIENTIA ET FIDE ERIT FORTITUDO NOSTRA”

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

PROGRAMA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



“EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON PROGESTERONA VAGINAL EN GESTANTES CON AMENAZA DE ABORTO DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, AREQUIPA, 2012”

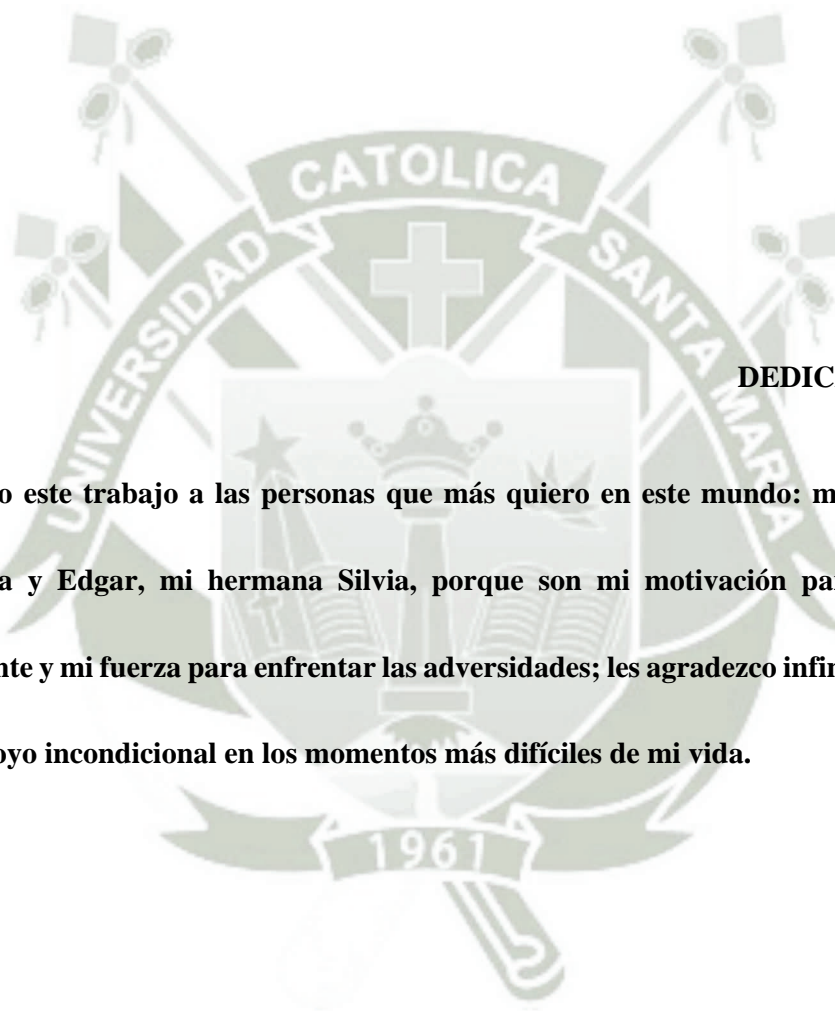
Autora:

ANGÉLICA MARTHA AÑAMURO CAHUANA

Trabajo de Investigación para optar el Título Profesional de
Médico – Cirujano.


AREQUIPA - PERÚ

2013



DEDICATORIA

Dedico este trabajo a las personas que más quiero en este mundo: mis padres Olinda y Edgar, mi hermana Silvia, porque son mi motivación para seguir adelante y mi fuerza para enfrentar las adversidades; les agradezco infinitamente su apoyo incondicional en los momentos más difíciles de mi vida.



**“EL HOMBRE ES MORTAL POR SUS TEMORES E INMORTAL POR SUS
DESEOS”**

PITAGORAS

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	v
ABSTRACT.....	vi
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: MATERIAL Y MÉTODOS	2
CAPÍTULO II: RESULTADOS.....	9
CAPÍTULO III: DISCUSIÓN Y COMENTARIOS	29
CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS	37
BIBLIOGRAFÍA	40
ANEXOS	49
Anexo 1: Formulario.....	50
Anexo 2: Proyecto de investigación.....	51

RESUMEN

Antecedente: La amenaza de aborto puede producirse por una deficiencia en la producción de progesterona por el cuerpo lúteo, por lo que su administración vía vaginal puede disminuir el resultado de aborto espontáneo

Objetivo: Determinar si el uso de progesterona vaginal es eficaz en el tratamiento de la amenaza de aborto en pacientes hospitalizadas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza en el año 2012.

Métodos: Revisión retrospectiva de historias de gestantes admitidas con diagnóstico de amenaza de aborto, divididas en dos grupos: con progesterona intravaginal para el manejo de la amenaza de aborto, y que sólo recibieron terapia de soporte y tocolíticos. Se comparan resultados mediante prueba chi cuadrado y t de Student.

Resultados: Las gestantes tratadas y no tratadas con progesterona fueron similares en cuanto a edad, número de gestaciones, paridad, tiempo de embarazo y duración de los síntomas ($p > 0.05$). La duración promedio del tratamiento con progesterona fue de $4,44 \pm 1,75$ días. El 10% de casos tratados con progesterona terminaron en aborto, lo que ocurrió en 16% de mujeres del grupo control ($p > 0.05$). Se encontró una cierta tendencia a ser de menor duración el sangrado y las contracciones uterinas en el grupo tratado con progesterona ($p > 0.05$); se encontró además que la duración del dolor es menor en el grupo tratado con progesterona ($p < 0.05$).

Conclusión: La administración de progesterona intravaginal en el manejo de la amenaza de aborto produce una menor proporción de abortos espontáneos ($p > 0.05$), acorta la duración del dolor abdominal de manera significativa ($p < 0.05$); además acorta discretamente la duración de sangrado y contracciones uterinas, aunque de manera no significativa para cualquiera de los efectos.

PALABRAS CLAVE: amenaza de aborto – progesterona intravaginal.

ABSTRACT

Background: The threat of abortion may result from a deficiency in the production of progesterone by the corpus luteum, so intravaginal administration may decrease the result of spontaneous abortion

Objective: To determine whether the use of vaginal progesterone is effective in the treatment of threatened abortion in patients hospitalized in the Department of Obstetrics Regional Hospital Honorio Delgado Espinoza in 2012.

Methods: Retrospective review of records of pregnant women admitted with a diagnosis of threatened abortion, divided into two groups: with intravaginal progesterone for management of threatened abortion, and who received only supportive therapy and tocolytics. Results are compared using chi square test and Student t test.

Results: The treated and untreated pregnant women with progesterone were similar in age, number of pregnancies, parity, duration of pregnancy and duration of symptoms ($p > 0.05$). The average duration of progesterone treatment was 4.44 ± 1.75 days. The 10% of cases treated with progesterone ended in abortion, which occurred in 16% of women in the control group ($p > 0.05$). The duration of bleeding and contractions tended to be shorter in the group treated with progesterone ($p > 0.05$). The duration of pain is shorter in the group treated with progesterone ($p < 0.05$).

Conclusion: The intravaginal progesterone administration in the management of threatened abortion produces a less proportion of spontaneous abortions, this treatment decreases the duration of the abdominal pain in a significant way ($p < 0.05$); and shortens discreetly the duration of bleeding and contractions; the difference was not significant for this effects.

KEYWORDS: threatened abortion - intravaginal progesterone.

INTRODUCCIÓN

En nuestra región la amenaza de aborto espontáneo es una entidad clínica bastante frecuente que altera tanto física como psicológicamente el curso del embarazo normal; en nuestro hospital he observado durante la experiencia obtenida el año de internado que esta patología es muy frecuente y es importante establecer un manejo terapéutico adecuado.

El aborto espontáneo es la pérdida del embarazo antes de las 20 semanas de gestación según la fecha de última regla o, si la edad gestacional se desconoce, es la pérdida de un feto de menos de 500 g [1]. La amenaza de aborto se manifiesta clínicamente por sangrado vaginal, con o sin dolor abdominal, mientras que el cuello uterino está cerrado y el feto es viable y se encuentra dentro de la cavidad uterina [2]. Una vez que el cuello uterino comienza a dilatarse, el aborto espontáneo y la pérdida del embarazo son inevitables.

El aborto espontáneo es una complicación frecuente del embarazo que se presenta en 15% a 20% de todos los embarazos clínicamente reconocidos [3,4]. Se asocia con anormalidad cromosómica del producto en más del 50% de los casos [5,6]. Muchos otros factores intervienen en esta entidad patológica. En varios casos, la causa del aborto espontáneo no puede ser identificada. Debido al rol fisiológico documentado de la progesterona en el mantenimiento del embarazo, se le ha utilizado para tratar a mujeres con amenaza de aborto espontáneo y presunta deficiencia para mejorar las expectativas de continuidad del embarazo. El valor terapéutico de la progesterona en la prevención o tratamiento de la amenaza de aborto espontáneo no se ha establecido [19].

CAPÍTULO I

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas: En la presente investigación se aplicó la técnica de la observación documental (revisión de expedientes clínicos) para la recolección de datos de los indicadores descritos en la desagregación de variables.

Instrumentos: El instrumento que se utilizó consistió en una ficha de recolección de datos, en la cual se consignaron todos los datos requeridos para alcanzar el objetivo (Anexo 1).

Materiales:

- Fotocopias de la ficha de recolección de datos
- Computadora HP Pavilion dv6700 Notebook PC AMD Turion™ 64x2 Mobile Technology TL-58
- Impresora.
- Sistema operativo Windows 8™ Home y procesador de texto Microsoft Word 2010.
- Soporte estadístico SPSS 20.0 for Windows.

2. Campo de verificación

2.1. Ubicación espacial: El presente estudio se realizó en el Servicio de Obstetricia (Salón de Puerperio) del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa, capital del Departamento de Arequipa – Perú, donde se realizó la

recolección de datos de las historias clínicas.

2.2. Ubicación temporal: El estudio se realizó en forma retrospectiva, debido a que se tomaron los datos de las Historias Clínicas de enero a diciembre del año 2012.

2.3. Unidades de estudio: Historias clínicas de gestantes que acudieron al Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa y que fueron diagnosticadas de amenaza de aborto en el año 2012 teniendo en cuenta que en un año se atienden en promedio 7000 partos y que el porcentaje de pacientes que cursan con amenaza de aborto es el 20%..

Población: Todas las historias clínicas de gestantes que acudieron al Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa y que fueron diagnosticadas de amenaza de aborto en el 2012.

Muestra: Historias clínicas de gestantes que acudieron al Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa y que fueron diagnosticadas de amenaza de aborto en el 2012, que cumplieron con los criterios de selección, divididas en dos grupos de estudio; el primero con manejo basado en reposo, hidratación, tocolíticos y progesterona vaginal y el segundo grupo que solo fue manejado con reposo, hidratación y tocolíticos, este manejo está basado en las Guías de práctica clínica del MINSA 2007 utilizada en el HRHDE.

Para calcular el tamaño de la muestra, se consideró como variable dependiente principal al porcentaje de pacientes que continuaron con un embarazo viable más allá de las 20 semanas. Se utilizaron, como datos de referencia el estudio de Palagiano et al., que informó 68% de pacientes que continuaron con un embarazo viable más allá de las 20 semanas en el grupo placebo [48]. Asumiendo, para

nuestro estudio, un porcentaje de 85% en las pacientes que continuaron con un embarazo viable más allá de las 20 semanas en el grupo de progesterona (error alfa de 5% y una potencia estadística (1-β) del 80%), el número de sujetos en cada grupo se calculó en 45, de acuerdo a la siguiente fórmula:

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

Donde:

- n = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- $Z\alpha$ = Nivel de confianza al 95% = 1.645
- $Z\beta$ = Poder estadístico de 80% = 0.842
- p_1 = Valor de la proporción en el grupo de referencia = 68% = 0.68
- p_2 = Valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento = 85% = 0.85
- p = Media de las dos proporciones p_1 y $p_2 = p_1 + p_2/2 = 0.765$

$$n = 76$$

Criterios de selección:

• **Criterios de Inclusión**

Grupo 1 - Casos	Grupo 2 – Controles
– Pacientes gestantes que ingresaron al Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza con diagnóstico de amenaza de aborto desde enero a diciembre del 2012.	– Pacientes gestantes que ingresaron al Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza con diagnóstico de amenaza de aborto desde enero a diciembre del 2012.
– Edad gestacional menor de 12 semanas.	– Edad gestacional menor de 12 semanas.
– Pacientes que recibieron tratamiento con reposo, tocolíticos e hidratación más progesterona vaginal.	– Pacientes que recibieron tratamiento con reposo, tocolíticos, hidratación sin progesterona vaginal.

• **Criterios de Exclusión**

- Presencia de enfermedad sistémica o fiebre.
- Pacientes con infección vaginal.
- Antecedente de aborto recurrente (tres o más abortos espontáneos previos).
- Sospecha de salida de algún elemento del embarazo por canal vaginal.
- Ausencia de saco gestacional a las cinco semanas de edad gestacional.
- Ausencia de embrión a las 6–6.5 semanas de edad gestacional o con un tamaño de saco gestacional mayor de 17 mm.

- Ausencia de actividad cardíaca a las 7 semanas de edad gestacional o con una longitud cráneo-caudal mayor de 6 mm.
- Diferencia del tamaño del embrión y la amenorrea correspondiente mayor de una semana.

3. Tipo de investigación: Se trata de un estudio documental.

4. Nivel de investigación: Se trata de un estudio comparativo, retrospectivo, transversal.

5. Estrategia de Recolección de datos

5.1. Organización

- Solicitud formal a la Facultad de Medicina Humana de la UCSM, contando con el proyecto de tesis.
- Selección de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de ingreso de amenaza da aborto para verificar que cumplan los criterios de selección y conformación de los grupos de estudio.
- Llenado de las fichas de recolección de datos

5.2. Validación de los instrumentos

El instrumento utilizado consta de una ficha de recolección de datos por lo que no requiere validación y únicamente se verificó que tengan todos los datos relevantes encontrados en la historia clínica.

5.3. Criterios para manejo de resultados

a) A nivel de recolección

Para la recolección de datos se procedió a la ubicación de las Historias Clínicas de las gestantes con diagnóstico de amenaza de aborto atendidas durante el periodo de estudio en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa.

b) A nivel de sistematización

Para el procesamiento de datos se procedió a transformar los datos al sistema digital y elaborar una Matriz de Datos Estadística para Windows.

c) A nivel de estudio de datos

- Estadística descriptiva: Con la finalidad de asegurar que las características básicas fueran las mismas y, por ende, las diferencias obedecieran a las variables en estudio, la primera parte del análisis es de tipo descriptivo, caracterizando las variables bajo la forma de promedios (\pm Desviación Estándar) ó porcentajes. Las variables se llevaron a gráficos o tablas, según las características presentes.
- Estadística inferencial: Basados en los resultados obtenidos, para el análisis de comparación de los resultados se utilizó la prueba de χ^2 si las variables son cualitativas y la prueba t de Student si las variables son cuantitativas. Este procedimiento se realizó utilizando el programa informático Statistical

Package for de Social Sciences (SPSS)® (SPSS, Inc., Chicago, IL) versión
20.0. Se aceptó significancia estadística ante valores de p menor o igual a 0.05.





EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON PROGESTERONA VAGINAL EN GESTANTES CON AMENAZA DE ABORTO – HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA 2012

Tabla 1

Distribución de gestantes según tratamiento con progesterona y edad

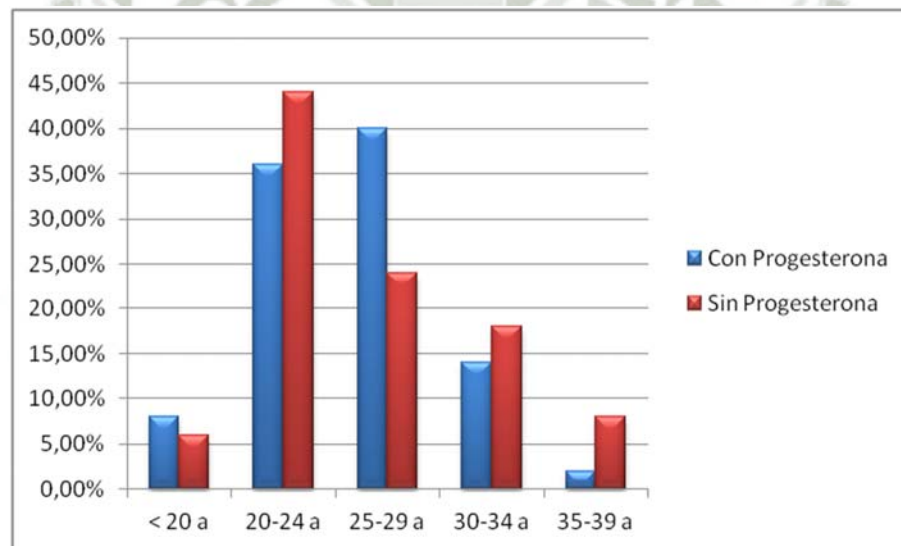
Edad	Con progesterona		Sin progesterona	
	N°	%	N°	%
< 20 a	4	8,00%	3	6,00%
20-24 a	18	36,00%	22	44,00%
25-29 a	20	40,00%	12	24,00%
30-34 a	7	14,00%	9	18,00%
35-39 a	1	2,00%	4	8,00%
Total	50	100,00%	50	100,00%

Se observa que la distribución de la edad de las gestantes que recibieron progesterona el porcentaje mayor (40%) fue de 25 a 29 años, seguido de 36% con 20 a 24 años, luego con 14% las gestantes entre 30-34 años; 8% menores de 20 años y solo 2% entre 35 y 39 años; y en el grupo control el porcentaje mayor (44%) fue de 20 a 24 años; 24% entre 25 a 29 años; 18% entre 30 y 34 años; seguido de 8% en el grupo de 35 a 39 años y el mínimo porcentaje de 6% menores de 20 años; las diferencias no fueron significativas ($p > 0.05$).

**EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON PROGESTERONA VAGINAL EN GESTANTES CON
AMENAZA DE ABORTO – HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA 2012**

Gráfico 1A

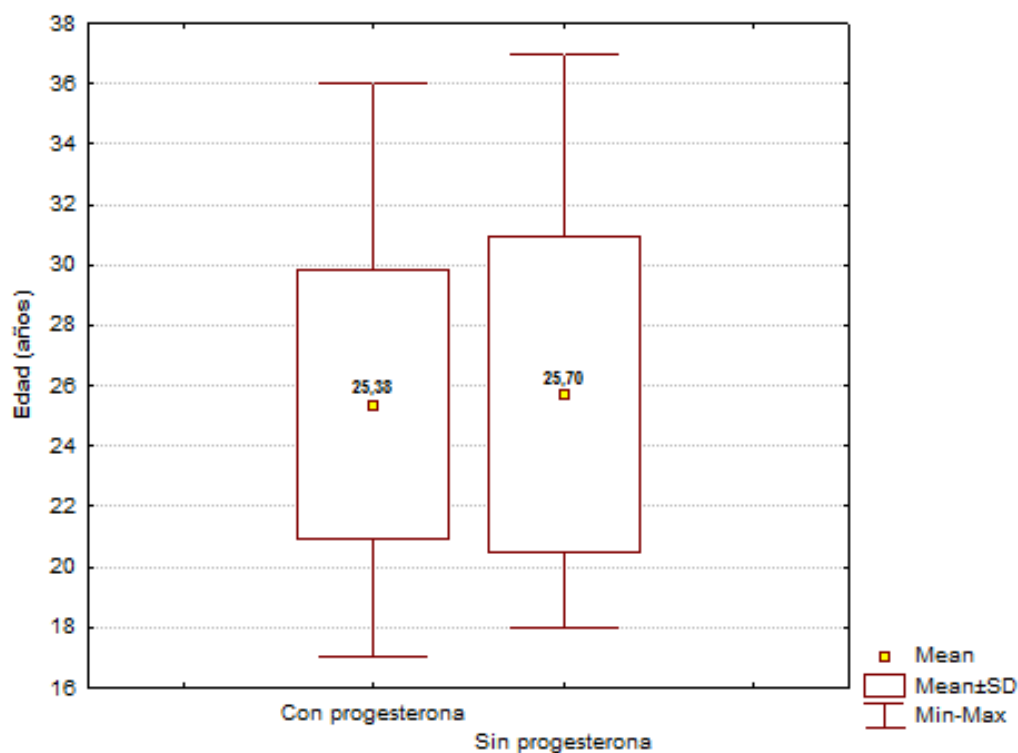
Distribución de gestantes según tratamiento con progesterona y edad



EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON PROGESTERONA VAGINAL EN GESTANTES CON AMENAZA DE ABORTO – HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA 2012

Gráfico 1B

Distribución de gestantes según tratamiento con progesterona y edad



Edad promedio \pm D. est (Mín – Máx)

- Con progesterona: 25,38 \pm 4,46 años (17-36 años)
- Sin progesterona: 25,70 \pm 5,22 años (18-37 años)

Prueba t = -0,33

G. libertad = 98

p = 0,74

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON PROGESTERONA VAGINAL EN GESTANTES CON AMENAZA DE ABORTO – HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA 2012

Tabla 2

Distribución de gestantes según tratamiento con progesterona y número de gestaciones

Gestaciones	Con progesterona		Sin progesterona	
	N°	%	N°	%
Primera	17	34,00%	22	44,00%
Segunda	21	42,00%	20	40,00%
Tercera	11	22,00%	6	12,00%
Cuarta	1	2,00%	2	4,00%
Total	50	100,00%	50	100,00%

Chi² = 2,47

G. libertad = 3

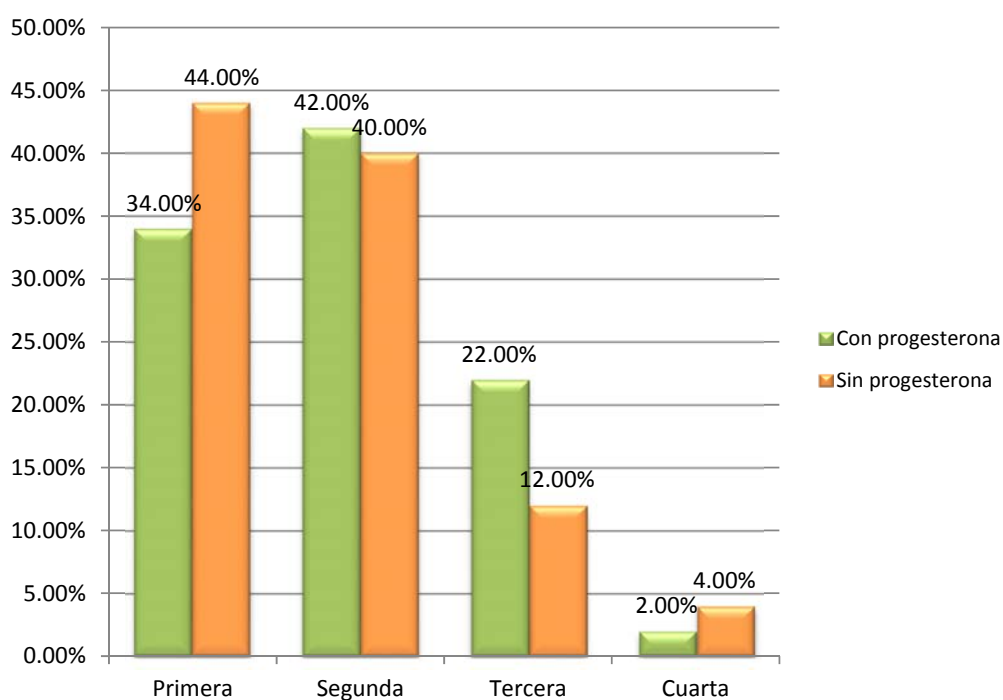
p = 0,48

Se encontró en cuanto al número de gestaciones en las mujeres evaluadas; el 42 % de mujeres tratadas con progesterona cursaban su segunda gestación, el 34% su primera gestación; el 22% su tercera gestación y el 2% su cuarta gestación; mientras que 44% de gestantes del grupo control cursaban la primera; el 40% la segunda; el 12% la tercera y el 4% la cuarta gestación; las diferencias no obstante no fueron significativas (prueba Chi²; p > 0.05).

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON PROGESTERONA VAGINAL EN GESTANTES CON AMENAZA DE ABORTO – HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA 2012

Gráfico 2

Distribución de gestantes según tratamiento con progesterona y número de gestaciones



EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON PROGESTERONA VAGINAL EN GESTANTES CON AMENAZA DE ABORTO – HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA 2012

Tabla 3

Distribución de gestantes según tratamiento con progesterona y partos previos

Partos	Con progesterona		Sin progesterona	
	N°	%	N°	%
Ninguno	18	36,00%	23	46,00%
Uno	21	42,00%	18	36,00%
Dos	10	20,00%	7	14,00%
Tres	1	2,00%	2	4,00%
Total	50	100,00%	50	100,00%

Chi² = 1,70

G. libertad = 3

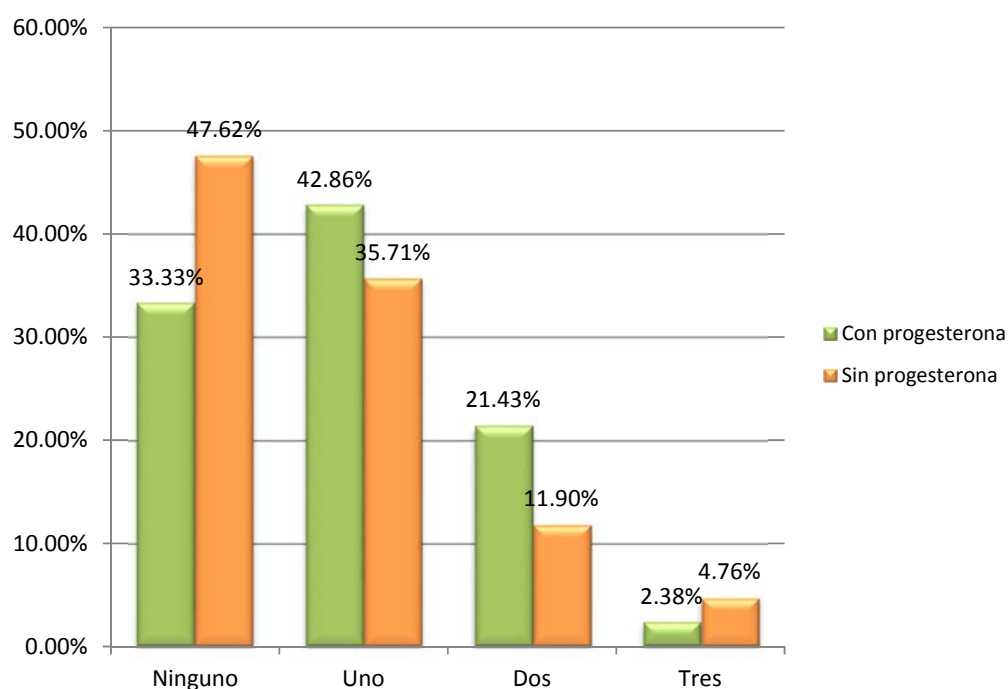
p = 0,64

Se encontró que la paridad de las mujeres en los dos grupos de estudio fue: el 42% de mujeres tratadas con progesterona eran primíparas; el 36% nulíparas, el 22% multíparas; comparado con 46% de mujeres del grupo control que fueron nulíparas; 36% primíparas; 18% multíparas; las diferencias no resultaron significativas ($p > 0.05$).

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON PROGESTERONA VAGINAL EN GESTANTES CON AMENAZA DE ABORTO – HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA 2012

Gráfico 3

Distribución de gestantes según tratamiento con progesterona y partos previos



EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON PROGESTERONA VAGINAL EN GESTANTES CON AMENAZA DE ABORTO – HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA 2012

Tabla 4

Distribución de gestantes según tratamiento con progesterona y tiempo de gestación

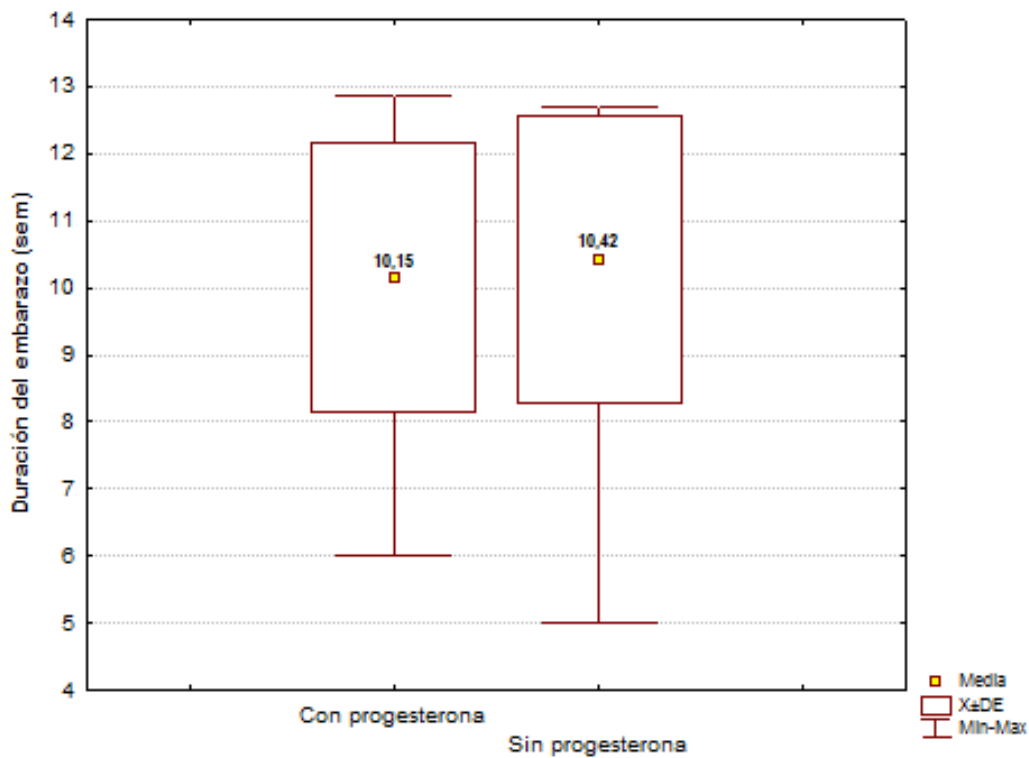
Tiempo	Con progesterona		Sin progesterona	
	N°	%	N°	%
5 sem	0	0,00%	2	4,00%
6 sem	3	6,00%	4	8,00%
7 sem	4	8,00%	2	4,00%
8 sem	8	16,00%	3	6,00%
9 sem	8	16,00%	5	10,00%
10 sem	3	6,00%	5	10,00%
11 sem	6	12,00%	7	14,00%
12 sem	18	36,00%	22	44,00%
Total	50	100,00%	50	100,00%

Se observó que el mayor porcentaje de 36% de las mujeres tratadas con progesterona tuvieron un tiempo de gestación de 12 semanas, comparado con el 44% de gestantes del grupo control con la misma edad gestacional, sin diferencias significativas entre los dos grupos ($p > 0.05$).

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON PROGESTERONA VAGINAL EN GESTANTES CON AMENAZA DE ABORTO – HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA 2012

Gráfico 4

Distribución de gestantes según tratamiento con progesterona y tiempo de gestación



Tiempo promedio \pm D. est. (Mín – Máx)

- Con progesterona: 10,30 \pm 2,12 sem (6-12 sem)
- Sin progesterona: 10,70 \pm 2,14 sem (5-11 sem)

Prueba t = -0,86

G. libertad = 82

p = 0,39

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON PROGESTERONA VAGINAL EN GESTANTES CON AMENAZA DE ABORTO – HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA 2012

Tabla 5

Distribución de gestantes según tratamiento con progesterona y duración de síntomas

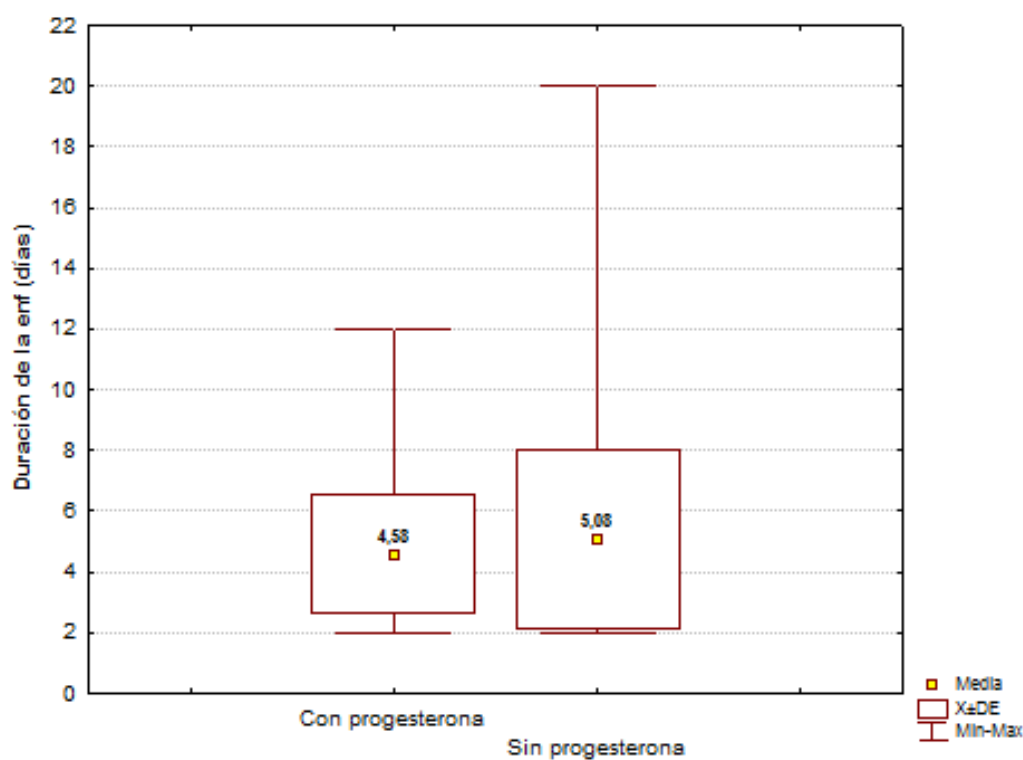
Duración	Con progesterona		Sin progesterona	
	N°	%	N°	%
2-3 días	19	38,00%	15	30,00%
4-6 días	23	46,00%	23	46,00%
7-10 días	7	14,00%	11	22,00%
> 10 días	1	2,00%	1	2,00%
Total	50	100,00%	50	100,00%

Se muestra que la duración de los síntomas de amenaza de aborto en las mujeres de los dos grupos fue similar en un porcentaje de 46% para ambos de 4 a 6 días de duración, sin embargo en el grupo control el porcentaje (22%) es ligeramente mayor al grupo que recibió progesterona (14%) en 7 a 10 días de duración de síntomas ($p > 0.05$).

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON PROGESTERONA VAGINAL EN GESTANTES CON AMENAZA DE ABORTO – HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA 2012

Gráfico 5

Distribución de gestantes según tratamiento con progesterona y duración de síntomas



Duración promedio \pm D. est. (Mín – Máx)

- Con progesterona: 4,58 \pm 1,96 días (2-12 días)
- Sin progesterona: 5,08 \pm 2,97 días (2-20 días)

Prueba t = -0,99

G. libertad = 98

p = 0,32

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON PROGESTERONA VAGINAL EN GESTANTES CON AMENAZA DE ABORTO – HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA 2012

Tabla 6

Distribución de gestantes según tratamiento con progesterona y evolución

Evolución	Con progesterona		Sin progesterona	
	N°	%	N°	%
Sin aborto	45	90,00%	42	84,00%
Aborto	5	10,00%	8	16,00%
Total	50	100,00%	50	100,00%

Chi² aborto= 0,80

G. libertad = 1

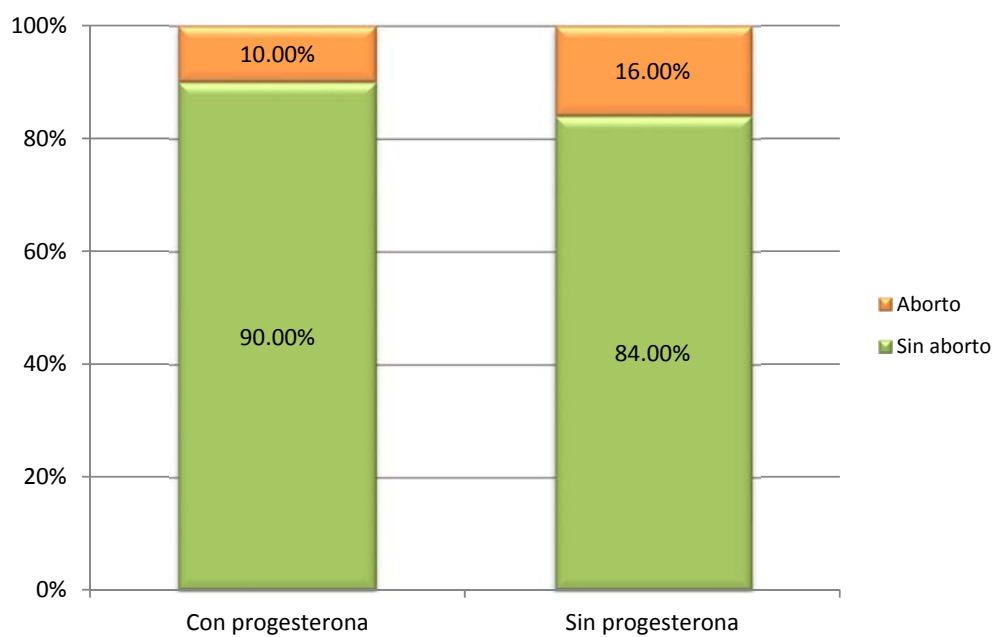
p = 0,37

Se muestra que hubo menos porcentaje (10%) de aborto espontaneo en las pacientes que recibieron tratamiento con progesterona a comparación del grupo que recibió tratamiento conservador y tocolíticos (16%); aunque la diferencia no resulto significativa ($p > 0.05$).

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON PROGESTERONA VAGINAL EN GESTANTES CON AMENAZA DE ABORTO – HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA 2012

Gráfico 6

Distribución de gestantes según tratamiento con progesterona y evolución



EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON PROGESTERONA VAGINAL EN GESTANTES CON AMENAZA DE ABORTO – HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA 2012

Tabla 7

Distribución de gestantes según tratamiento con progesterona y duración del dolor

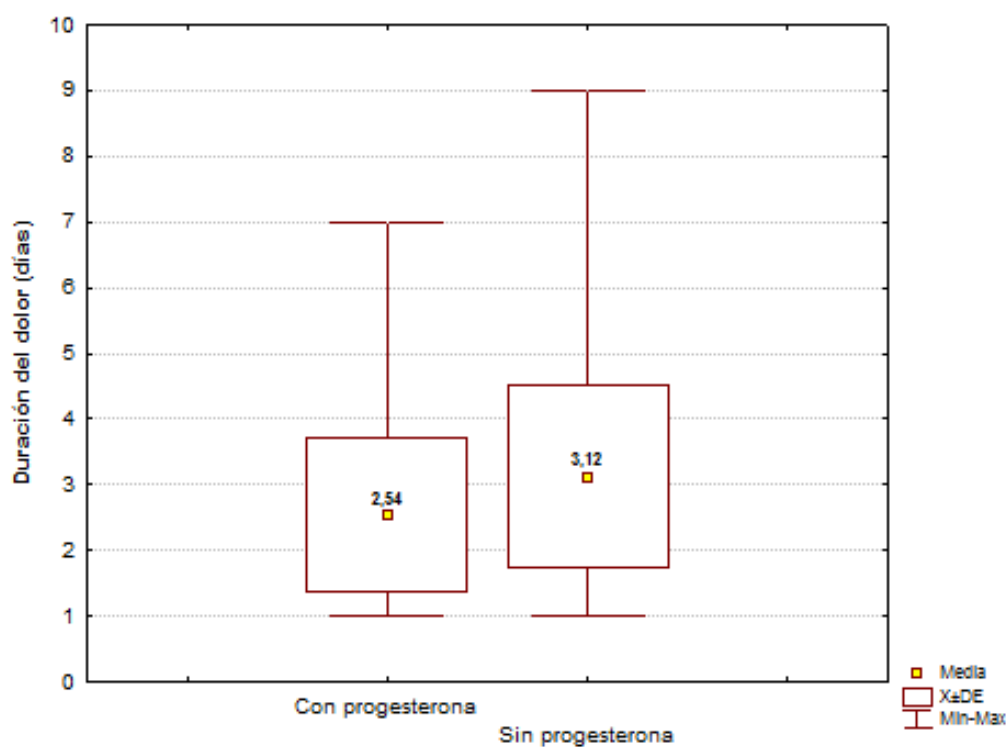
Duración	Con progesterona		Sin progesterona	
	N°	%	N°	%
1-2 días	30	60,00%	19	38,00%
3-4 días	17	34,00%	25	50,00%
5-6 días	2	4,00%	5	10,00%
7 a más	1	2,00%	1	2,00%
Total	50	100,00%	50	100,00%

Se muestra que la duración del dolor en pacientes que recibieron el tratamiento con progesterona fue de menos tiempo (1-2 días) en mayor porcentaje de gestantes (60%) , a diferencia del grupo control que su porcentaje de pacientes fue mayor (50%) en 3 a 4 días (mayor tiempo) de duración de síntomas; con diferencia significativa ($p < 0.05$).

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON PROGESTERONA VAGINAL EN GESTANTES CON AMENAZA DE ABORTO – HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA 2012

Gráfico 7

Distribución de gestantes según tratamiento con progesterona y duración del dolor



Duración promedio \pm D. est. (Mín – Máx)

- Con progesterona: 2,54 \pm 1,16 días (1-7 días)
- Sin progesterona: 3,12 \pm 1,39 días (1-9 días)

Prueba t = -2,26

G. libertad = 98

p = 0,03

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON PROGESTERONA VAGINAL EN GESTANTES CON AMENAZA DE ABORTO – HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA 2012

Tabla 8

Distribución de gestantes según tratamiento con progesterona y duración del sangrado

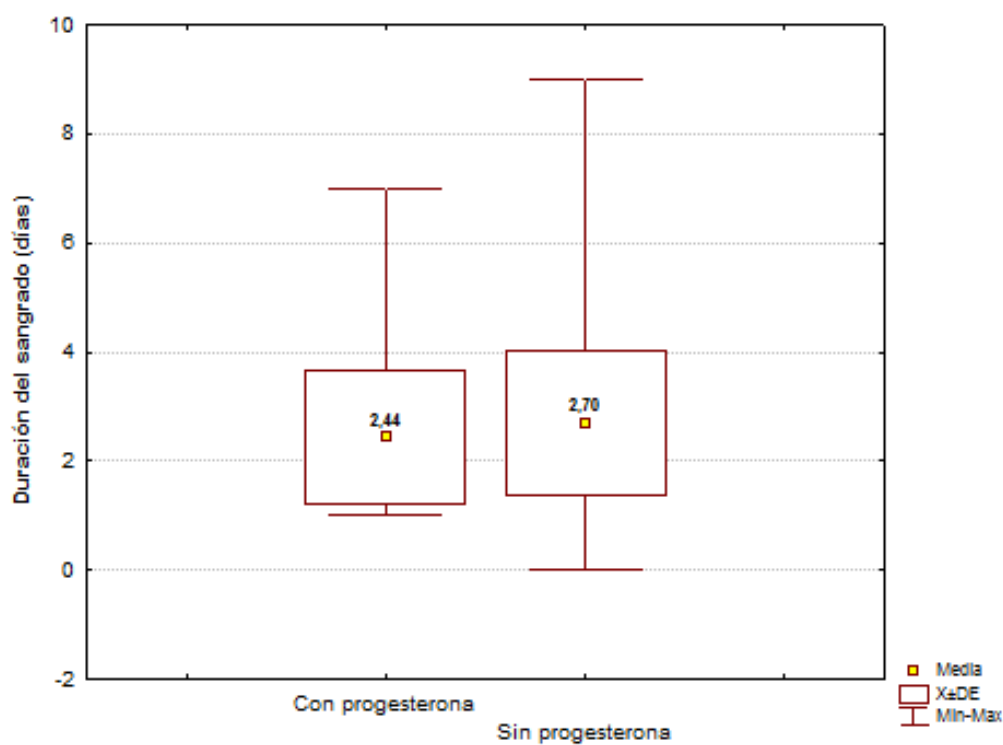
Duración	Con progesterona		Sin progesterona	
	N°	%	N°	%
Cese inmediato	0	0,00%	1	2,00%
1-2 días	29	58,00%	23	46,00%
3-4 días	19	38,00%	24	48,00%
5-6 días	1	2,00%	1	2,00%
7 a más	1	2,00%	1	2,00%
	50	100,00%	50	100,00%

Se observa que la duración del sangrado vaginal fue de 1 a 2 días en 58% de las gestantes que recibieron progesterona y en 46% del grupo control; la duración del sangrado para el grupo que no recibió progesterona fue de 3 a 4 días en 48% de pacientes y en 38% del grupo que si recibió progesterona, diferencia que no fue estadísticamente significativa ($p > 0.05$).

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON PROGESTERONA VAGINAL EN GESTANTES CON AMENAZA DE ABORTO – HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA 2012

Gráfico 8

Distribución de gestantes según tratamiento con progesterona y duración del sangrado



Duración promedio ± D. est. (Mín – Máx)

- Con progesterona: 2,44 ± 1,21 días (1-7 días)
- Sin progesterona: 2,70 ± 1,33 días (0-9 días)

Prueba t = -1,02

G. libertad = 98

p = 0,31

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON PROGESTERONA VAGINAL EN GESTANTES CON AMENAZA DE ABORTO – HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA 2012

Tabla 9

Distribución de gestantes según tratamiento con progesterona y duración de las contracciones

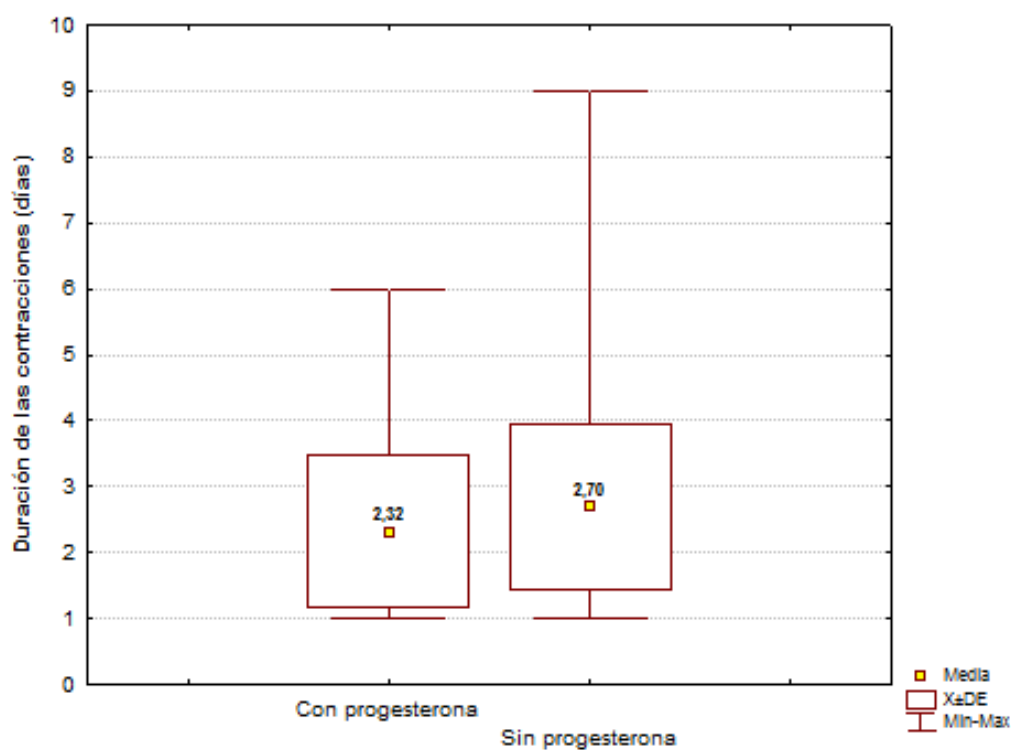
Duración	Con progesterona		Sin progesterona	
	N°	%	N°	%
1-2 días	31	62,00%	25	50,00%
3-4 días	17	34,00%	22	44,00%
5-6 días	2	4,00%	2	4,00%
7 a más	0	0,00%	1	2,00%
7 a más	50	100,00%	50	100,00%

Se muestra que la duración de las contracciones fue menor de 1 a 2 días en 62% de gestantes que recibieron progesterona y en menor porcentaje de 50% en el grupo control; las contracciones uterinas duraron 3 a 4 días en 44% de pacientes que no recibieron progesterona y en 34% (menor porcentaje) que si recibieron progesterona, diferencia no significativa ($p > 0.05$).

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON PROGESTERONA VAGINAL EN GESTANTES CON AMENAZA DE ABORTO – HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA 2012

Gráfico 9

Distribución de gestantes según tratamiento con progesterona y duración de las contracciones



Duración promedio \pm D. est. (Mín – Máx)

- Con progesterona: 2,32 \pm 1,15 días (1-6 días)
- Sin progesterona: 2,70 \pm 1,25 días (1-9 días)

Prueba t = -1,58

G. libertad = 98

p = 0,12



DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

El presente estudio buscó determinar si el uso de progesterona vaginal es eficaz en el tratamiento de la amenaza de aborto en pacientes hospitalizadas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza durante el año 2012. Se realizó la presente investigación debido a la importancia de establecer un manejo adecuado para dicha patología, que es frecuente en nuestra localidad y que a la vez altera tanto física como psicológicamente de manera significativa el desarrollo normal del embarazo en nuestra región.

Para tal fin se realizó una revisión retrospectiva documentaria de las historias clínicas de gestantes admitidas con diagnóstico de amenaza de aborto, y se las dividió en dos grupos de 50 gestantes cada uno: aquellas que recibieron progesterona intravaginal y terapia de soporte para el manejo de la amenaza de aborto, y las que sólo recibieron terapia de soporte y tocolíticos. Los resultados se compararon mediante las pruebas de chi cuadrado y t de Student.

Antes de discutir los resultados de evaluación del tratamiento, analizaremos las características demográficas de los dos grupos. Esto lo hacemos con la finalidad de comparar dos grupos que sean homogéneos en sus características basales. En un estudio comparativo que busca encontrar aquél esquema terapéutico que sea mejor que el otro, no se puede hacer el análisis con grupos con resultados diferentes en alguna de sus variables demográficas o basales. Por ejemplo, si tenemos que el promedio de la edad gestacional es mayor en un grupo o el porcentaje de pacientes con dilatación de

3-4 cm es menor en un grupo, ocasionaría un sesgo y las conclusiones no serían confiables. Habiendo aclarado este punto, comenzamos.

En la **Tabla y Gráfico 1** se observa la distribución de las gestantes según edad; en las mujeres que recibieron progesterona la edad promedio fue de 25,38 años, con 25,70 años en el grupo control; las diferencias no fueron significativas ($p > 0.05$). Estos promedios de edad nos muestran que la población de gestantes que acuden al Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza está conformado por mujeres en su mayoría jóvenes.

El estudio de Murillo (61) que consistió en un estudio retrospectivo en el Servicio de Gineco - obstetricia del Hospital Regional del Sur PNP – Arequipa en el Periodo 2004 – 2007; que buscaba las características epidemiológicas de la amenaza de aborto, encontró que la edad de la población estuvo entre 21 y 43 años con una media de 32 años con una desviación estándar de $\pm 6,78$; en otro estudio de Rojas Otero y cols (60) con 6,669 gestantes en las cuales se presentaron 135 casos de amenaza de aborto constituyendo el 2.02% de la población y el mayor número de casos fue entre 20 -35 años en 60%.

La **Tabla y Gráfico 2** muestran el número de gestaciones en las mujeres evaluadas; el 42 % de mujeres tratadas con progesterona cursaban su segunda gestación, mientras que 44% de gestantes del grupo control cursaban la primera; las diferencias no obstante no fueron significativas (prueba Chi^2 ; $p > 0.05$). En el estudio de Rojas Otero y cols (60); se encontró que de 135 pacientes con amenaza de aborto en el 61.5 % fue entre la segunda gestación y la quinta gestación; en otro estudio

regional (61) con 121 pacientes se encontró que el 89.26% (N=108) eran multigestas (se encuentran entre su 2da y 8va gestación), el resto son primigestas.

En la **Tabla y Gráfico 3** se muestra la paridad de las mujeres en los dos grupos de estudio; el 36% de mujeres tratadas con progesterona eran nulíparas y el 42% eran primíparas, comparado con 46% de mujeres del grupo control que fueron nulíparas y 36% que eran primíparas; las diferencias no resultaron significativas ($p > 0.05$); en el estudio Rojas Otero y cols (60); en relación a la paridad se encontró que la amenaza de aborto es mayor en multíparas; condición que no es similar a la encontrada en este estudio. Nuestros hallazgos guardan relación con los promedios de edad mencionados líneas arriba, ya que al tener grupos de gestantes más jóvenes es más probable que estas pacientes se encuentren cursando su primer o segundo embarazo, como notamos en los porcentajes de nuliparidad. Estudios previos indican que las mujeres nulíparas (es decir, las mujeres que no tienen hijos) tienen un mayor riesgo de resultados adversos durante el embarazo y parto, como la amenaza de aborto, que las mujeres multíparas (es decir, mujeres que tenían al menos un parto anterior). (62)

En la **Tabla y Gráfico 4** se muestra la duración del embarazo en los dos grupos de estudio; las mujeres tratadas con progesterona tuvieron un tiempo de gestación promedio de 10,30 semanas, comparado con 10,70 semanas en gestantes del grupo control, sin diferencias significativas entre los dos grupos ($p > 0.05$). En el estudio de Murillo (61) realizado en un hospital regional con 121 pacientes observamos que el 55.37% se encontraban entre la semana 6 y 10 de embarazo, un 28.10% entre la semana 11 y 15, un 14.05% entre la semana 16 y 21, y un 2.48% entre la semana 1 y

5 de gestación; vemos que la mayor proporción de gestantes con amenaza de aborto se encontraba entre la sexta y decima semanas de embarazo.

Entonces, podemos afirmar que, en nuestra investigación, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, número de gestaciones, paridad y edad gestacional entre los dos grupos. Al tener dos grupos con características basales más o menos parecidas podemos realizar la comparación de las variables de eficacia terapéutica sin temor a obtener conclusiones dudosas o erróneas.

De acuerdo con una revisión Cochrane sobre progestágenos para el tratamiento de la amenaza de aborto no existen pruebas que apoyen el uso rutinario de estos medicamentos para el tratamiento de esta complicación obstétrica y recomiendan firmemente la investigación del uso de progestágenos en este problema de salud importante y frecuente mediante la realización de más estudios metodológicamente sólidos. A continuación se presentan los resultados del tratamiento con progesterona en nuestro grupo de estudio.

La duración de los síntomas de amenaza de aborto en las mujeres de los dos grupos fue similar (**Tabla y Gráfico 5**), con 4,58 días para el grupo tratado con progesterona y 5,08 días para el grupo control ($p > 0.05$), se observa que la duración de la sintomatología fue discretamente menor en el grupo que recibió progesterona, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Si bien se encontró una diferencia favorable al uso de progesterona la aparente falta de eficacia del medicamento podría deberse a la irregularidad de su administración. Esta falta de uniformidad en el manejo de la amenaza de aborto se debe a los diferentes criterios en el servicio de obstetricia. Mientras la paciente esta hospitalizada cada día es evaluada

por un médico diferente quien de acuerdo a su criterio, indica, suspende y reapertura el tratamiento con progesterona, tampoco existe uniformidad en cuanto al tiempo de administración.

En la **Tabla y Gráfico 6** se muestra el efecto del tratamiento con progesterona y del tratamiento convencional sobre el aborto; el 10% (5 pacientes) de casos tratados con progesterona terminaron en aborto, lo que ocurrió en 16% de mujeres en el grupo control (8 pacientes). Aunque esta diferencia no resultó significativa ($p > 0.05$); se demuestra una discreta reducción de aborto espontáneo en el grupo que recibió progesterona a diferencia del grupo control. ¿Significaría este hallazgo que la progesterona no tiene rol en el tratamiento de la amenaza de aborto? Si bien nuestros resultados no muestran una reducción significativa de casos de aborto espontáneo entre ambos grupos, hay ciertos puntos que es preciso aclarar y podrían estar influyendo en los resultados. Si bien existe una necesidad médica clara para prevenir el aborto espontáneo siempre que sea posible, es esencial asegurar que el embarazo tiene viabilidad antes de que se considere cualquier tratamiento. Esto se consigue mejor con una combinación del dosaje los niveles séricos de hCG, progesterona y de un ultrasonido, que se ha demostrado que proporcionan un diagnóstico preciso [24]. Debido a la falta de recursos de diversa índole, en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza no se cuenta con el dosaje sérico de beta-hCG ni de progesterona, que podrían indicar más fehacientemente el pronóstico de una paciente con sangrado genital en su primer trimestre. Es evidente que el tratamiento con progesterona no tendría utilidad en los casos de amenaza de aborto que cursen con niveles bajos de beta-hCG y de progesterona. Desafortunadamente esta distinción no pudo hacerse en nuestro trabajo y podría explicar la aparente falta de eficacia de la progesterona. Otro

hecho a tener en cuenta es el número de abortos que se presentaron después que las pacientes fueron dadas de alta, aproximadamente la mitad de las pacientes no acudió a su control posterior ni fue seguida a lo largo de su gestación en el Hospital Honorio Delgado.

Hallazgos similares se encontraron en el estudio realizado por Palagiano A y cols (60), que consistió en evaluar a cincuenta pacientes con diagnóstico de amenaza de aborto que recibieron progesterona vaginal. Este estudio demostró que después de 60 días 4 pacientes del grupo que recibió progesterona y 8 pacientes del grupo placebo abortaron ($P < 0.05$); mostrando una reducción en el desarrollo de aborto espontáneo en las pacientes que recibieron progesterona vaginal. Cabe aclarar que en este estudio ingresaron pacientes que previamente habían sido diagnosticadas de insuficiencia de la fase lútea y tenían bioquímica sanguínea y ultrasonido que demostraban la viabilidad del embarazo.

En otro estudio realizado por Gerhard y col se distribuyó al azar 56 mujeres con sangrado vaginal durante el primer trimestre a tratamiento con supositorios de 25 mg de progesterona o placebo dos veces al día hasta que se produjera el aborto o transcurrieran 14 días después de que la hemorragia se hubiera detenido. De las 52 mujeres incluidas en el análisis, 3/26 (11%) que recibieron progesterona y 5/26 (19%) que recibieron placebo tuvieron un aborto espontáneo, diferencia que no fue significativa y los autores resaltaron las dificultades para realizar los estudios de bioquímica sanguínea en las pacientes que participaron del estudio (63).

La duración del dolor con el tratamiento con progesterona fue menor, 2.54 días comparado con 3.12 días en el grupo control y siendo esta diferencia estadísticamente

significativa ($p < 0.05$; **Tabla y Gráfico 7**). Estos resultados son similares al estudio de Palagiano A y cols. que consistió en evaluar a cincuenta mujeres con diagnóstico de amenaza de aborto en un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego cuyo objetivo primario fue determinar los efectos de la progesterona vaginal para reducir el dolor y la contracción uterina administrada durante 5 días. En este trabajo, el uso de la progesterona fue eficaz tanto en el alivio del dolor como en la frecuencia de las contracciones uterinas que disminuyeron después de 5 días de la administración de progesterona vaginal ($P < 0.005$).

La duración del sangrado fue de 2.44 días para el grupo con progesterona y de 2.70 días en el grupo sin progesterona ($p > 0.05$; **Tabla y Gráfico 8**) y la duración de las contracciones, fueron de 2.32 días para el primer grupo y de 2.70 días para el segundo, diferencias que no fueron significativas (**Tabla y Gráfico 9**). La falta de significancia estadística en cuanto a duración de las contracciones uterinas puede deberse a la forma de registro de tal información. En el estudio de Palagiano A se evaluó la presencia de contracciones uterinas mediante ecografía endovaginal y en la presente investigación se revisó si en las evoluciones de las historias clínicas las pacientes reportaban en forma subjetiva la aparición de contracciones uterinas. Puede haber ocurrido que las pacientes no identificaran en forma adecuada las contracciones uterinas o a un registro deficiente.



CONCLUSIONES

- Primera.** Las pacientes hospitalizadas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza con amenaza de aborto que recibieron tratamiento con progesterona presentaron aborto en 10% de casos, con recuperación del dolor abdominal de $2,54 \pm 1,16$ días, tiempo de recuperación del sangrado genital de $2,44 \pm 1,21$ días y de recuperación de contracciones uterinas de $2,32 \pm 1,15$ días.
- Segunda.** Las pacientes hospitalizadas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza con amenaza de aborto que no recibieron tratamiento con progesterona presentaron aborto en 16% de casos, con recuperación del dolor abdominal de $3,12 \pm 1,39$ días, tiempo de recuperación del sangrado genital de $2,70 \pm 1,33$ días y de recuperación de contracciones uterinas de $2,70 \pm 1,25$ días.
- Tercera.-** Se encontró que la duración del dolor abdominal en las pacientes que recibieron progesterona es menor estadísticamente significativo ($p < 0,05$) a comparación del grupo control. No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de aborto espontáneo en mujeres con amenaza de aborto que recibieron o no tratamiento con progesterona, aunque se observó discreta reducción de abortos espontáneos en el grupo que recibió progesterona vaginal, en cuanto a la recuperación del sangrado genital y de las contracciones uterinas no se encontraron diferencias significativas en ambos grupos en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza.

RECOMENDACIONES

- 1) Sugiero al Servicio de Obstetricia del Hospital Honorio Delgado Espinoza establecer una guía de manejo estandarizada para la amenaza de aborto y así homogenizar su tratamiento.
- 2) Ya que se ha identificado la eficacia de la progesterona vaginal para disminuir la duración del dolor abdominal en la amenaza de aborto; se recomienda el uso de este fármaco en el manejo de dicha patología.
- 3) Recomiendo a las autoridades actuales del Hospital Honorio Delgado; establecer un Banco de información de Historias Clínicas con fines de investigación diagnóstica y terapéutica con el objeto de conocer, analizar y corregir los tratamientos impartidos.
- 4) Sugiero a los nuevos investigadores usar y tomar en cuenta los resultados de la presente investigación para actualizar, evaluar y valorar el manejo adecuado de esta patología. En forma ideal debería hacerse un estudio a nivel regional con los tres Hospitales de tercer nivel de Arequipa para reevaluar la utilidad clínica de la progesterona.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Zegers-Hochschild F, Adamson GD, De MJ, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology. *Fertility and Sterility* 2009;92:1520–4.
- 2) Cunningham FG. Section IX. Reproductive success and failure. *Williams Obstetrics*. 21st Edition. New York: McGraw-Hill, 2001.
- 3) Blohm F, Friden B, Milsom I. A prospective longitudinal population-based study of clinical miscarriage in an urban Swedish population. *BJOG* 2008;115:176–82.
- 4) Herbert D, Lucke J, Dobson A. Pregnancy losses in young Australian women: findings from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Womens Health Issues* 2009;19:21–9.
- 5) Suzumori N, Sugiura-Ogasawara M. Genetic factors as a cause of miscarriage. *Current Medicinal Chemistry* 2010;17:3431–7.
- 6) Vorsanova SG, Kolotii AD, Iourov IY, Monakhov VV, Kirillova EA, Soloviev IV, et al. Evidence for high frequency of chromosomal mosaicism in spontaneous abortions revealed by interphase FISH analysis. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 2005;53:375–80.
- 7) De La Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Human Reproduction* 2002;17:1649–56.

- 8) Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertility and Sterility* 2008;90:714–26.
- 9) Nigro G, Mazzocco M, Mattia E, Di Renzo GC, Carta G, Anceschi MM. Role of the infections in recurrent spontaneous abortion. *Journal of Maternal Fetal Neonatal Medicine* 2011;24:983–9.
- 10) Rocchetti TT, Marconi C, Rall VL, Borges VT, Corrente JE, Da Silva MG. Group B streptococci colonization in pregnant women: risk factors and evaluation of the vaginal flora. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2011;283:717–21.
- 11) Temmerman M, Lopita MI, Sanghvi HC, Sinei SK, Plummer FA, Piot P. The role of maternal syphilis, gonorrhoea and HIV-1 infection in spontaneous abortion. *International Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS* 1992;3:418–22.
- 12) Qureshi NS. Treatment options for threatened miscarriage. *Maturitas*. 2009 Dec;65 Suppl 1:S35-41.
- 13) Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2010;117:245–57.
- 14) Dede FS, Ulucay U, Kose MF, Dede H, Dilbaz S. Fetal loss in threatened abortion after demonstration of fetal cardiac activity in a low socioeconomic population. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2010;30:622–5.
- 15) of Obstetrics and Gynaecology 2010;30:622–5.

- 16) Jin S, Li SW, Long J, Li L, Tan ZJ. [The role of progesterone in human early pregnancy is mediated by insulin-like growth factors binding protein1-3]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2006;37:399–403.
- 17) Szekeres-Bartho J. Progesterone-mediated immunomodulation in pregnancy: its relevance to leukocyte immunotherapy of recurrent miscarriage. *Immunotherapy* 2009;1:873–82.
- 18) Osmanaolu MA, Erdogan I, Eminaolu S, Karahan SC, Ozgün S, Can G, et al. The diagnostic value of beta-human chorionic gonadotropin, progesterone, CA125 in the prediction of abortions. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2010;30:288–93.
- 19) Haas DM, Ramsey PS. Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. [DOI: 10.1002/14651858.CD003511.pub2]
- 20) Hou SP, Fang AH, Chen QF, Huang YM, Chen OJ, Cheng LN. Termination of second-trimester pregnancy by mifepristone combined with misoprostol versus intraamniotic injection of ethacridine lactate (Rivanol®): a systematic review of Chinese trials. *Contraception* 2011;84:214–23.
- 21) Dodd JM, Flenady VJ, Cincotta R, Crowther CA. Progesterone for the prevention of preterm birth: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology* 2008;112:127–34.
- 22) Cunningham FG. Reproductive success and failure. *William's obstetrics*. New York: McGraw-Hill; 2005.

- 23) J.L. Weiss, F.D. Malone, J. Vidaver, R.H. Ball, D.A. Nyberg, C.H. Comstock et al. Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol*, 190 (2004), pp. 745–750
- 24) V. Dogra, R.M. Paspulati, S. Bhatt. First trimester bleeding evaluation. *Ultrasound Quart*, 21 (2005), pp. 69–85.
- 25) E. Jauniaux, J. Johns, G.J. Burton. The role of ultrasound imaging in diagnosing and investigating early pregnancy failure. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 25 (2005), pp. 613–624.
- 26) G. Mbugua Gitau, H. Liversedge, D. Goffey, A. Hawton, N. Liversedge, M. Taylor. The influence of maternal age on the outcomes of pregnancies complicated by bleeding at less than 12 weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 88 (2009), pp. 116–118.
- 27) F.M. Basama, F. Crosfill. The outcome of pregnancies in 182 women with threatened miscarriage. *Arch Gynecol Obstet*, 270 (2004), pp. 86–90.
- 28) C.P. Roberts, A.A. Murphy. Endocrinopathies associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*, 18 (2000), pp. 357–362.
- 29) P. Fiegler, M. Katz, K. Kaminski, G. Rudol. Clinical value of a single serum CA-125 level in women with symptoms of imminent abortion during the first trimester of pregnancy. *J Reprod Med*, 48 (2003), pp. 982–988.
- 30) M.I. Camejo, F. Proverbio, F. Febres, Y.C. Casart. Bioactive to immunoreactive ratio of circulating human chorionic gonadotropin as possible evaluation for the prognosis of threatened abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 109 (2003), pp. 181–184.

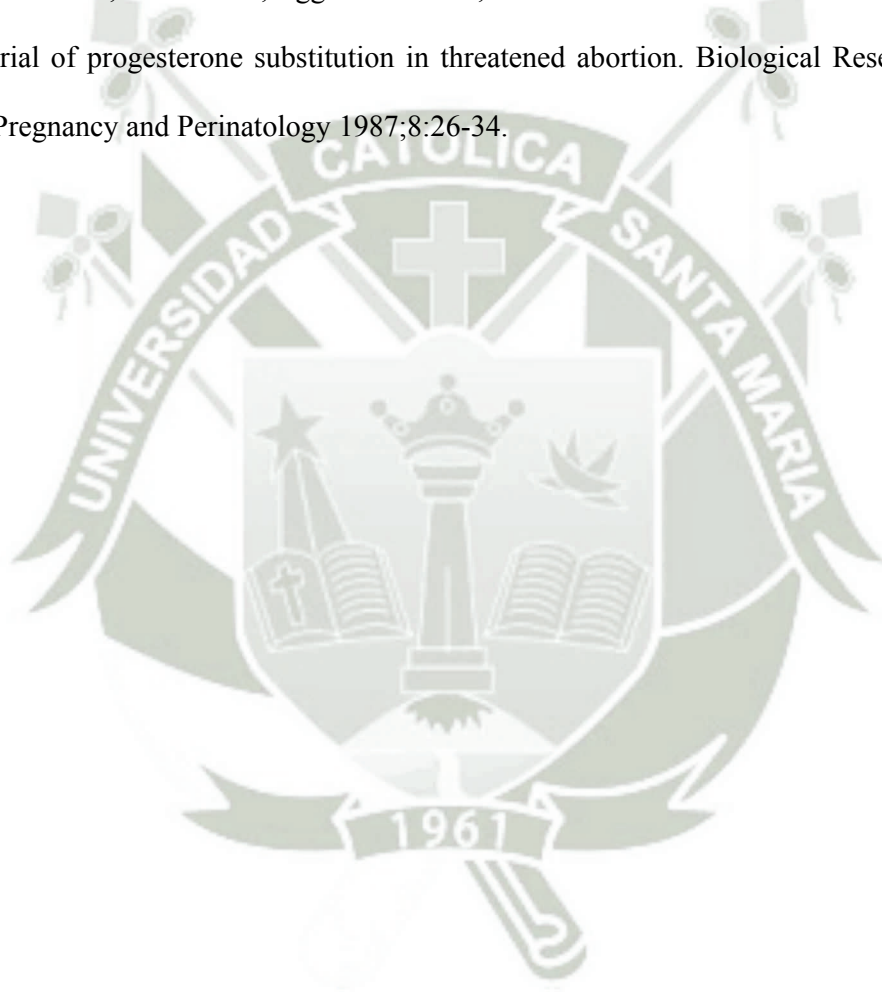
- 31) P. Florio, S. Luisi, D. D'Antona, F.M. Severi, G. Rago, F. Petraglia. Maternal serum inhibin A levels may predict pregnancy outcome in women with threatened abortion. *Fertil Steril*, 81 (2004), pp. 468–470.
- 32) J. Szekeres-Bartho, J.R. Wilczynski, P. Basta, J. Kalinka. Role of progesterone and progestin therapy in threatened abortion and preterm labour. *Front Biosci*, 13 (2008), pp. 1981–1990.
- 33) M. Reljic. The significance of crown-rump length measurement for predicting adverse pregnancy outcome of threatened abortion. *o Ultrasound Obstet Gynecol*, 17 (2001), pp. 510–512.
- 34) S. Nagy, M. Bush, J. Stone, R.H. Lapinski, S. Gardó. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol*, 102 (2003), pp. 94–100.
- 35) I.H. Lok, R. Neugebauer. Psychological morbidity following miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 21 (2007), pp. 229–247.
- 36) J. Johns, E. Jauniaux. Threatened miscarriage as a predictor of obstetric outcome. *Obstet Gynecol*, 107 (2006), pp. 845–850.
- 37) A. Wijesiriwardana, S. Bhattacharya, A. Shetty, N. Smith, S. Bhattacharya. Obstetric outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester. *Obstet Gynecol*, 107 (2006), pp. 557–562.
- 38) N. Brier. Grief following miscarriage: a comprehensive review of the literature. *J Womens Health*, 17 (2008), pp. 451–464.

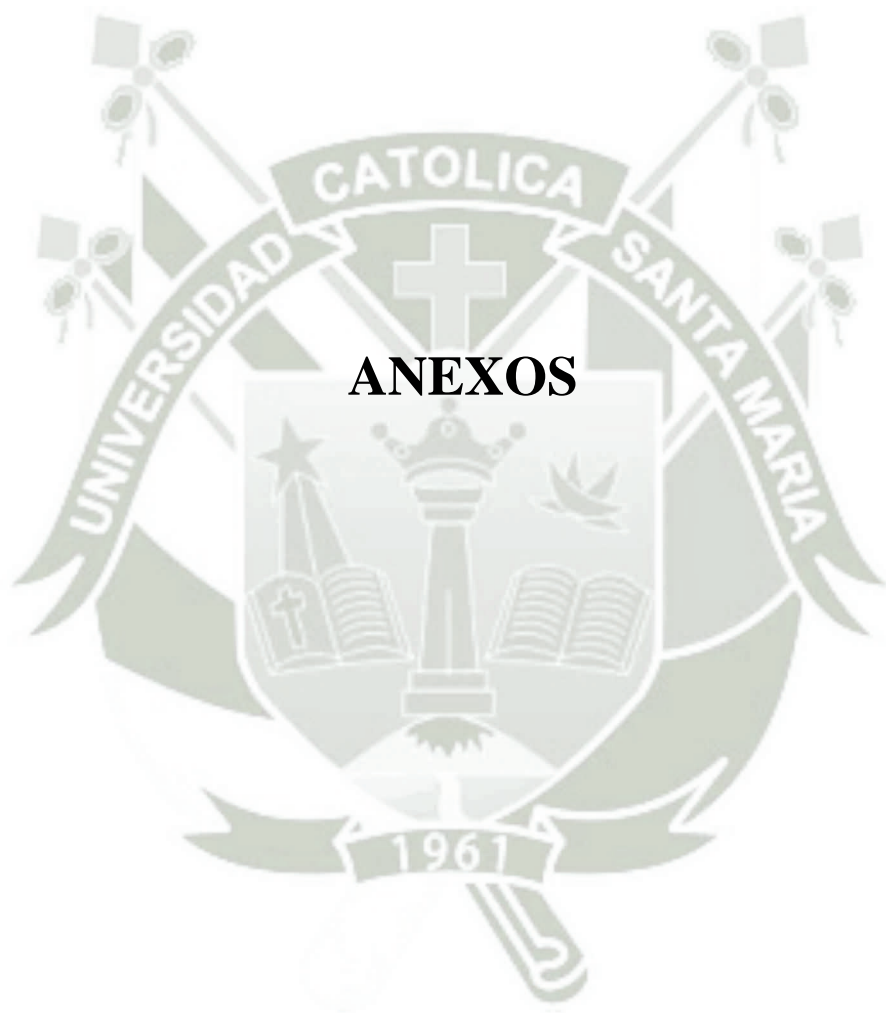
- 39) J.H. Promislow, I. Hertz-Picciotto, M. Schramm, M. Watt-Morse, J.J. Anderson. Bed rest and other determinants of bone loss during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 191 (2004), pp. 1077–1083.
- 40) A. Ben-Haroush, Y. Yogev, R. Mashiach, I. Meizner. Pregnancy outcome of threatened abortion with subchorionic hematoma: possible benefit of bed-rest? *Isr Med Assoc J*, 5 (2003), pp. 422–424.
- 41) M. Giobbe, M. Fazzio, T. Boni. Current role of bed-rest in threatened abortion. *Minerva Ginecol*, 53 (2001), pp. 337–340.
- 42) Aleman A, Althabe F, Belizán J, Bergel E. Bed rest during pregnancy for preventing miscarriage. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005, issue 2. Art. no.: CD003576.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003576.pub2.
- 43) The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. *Fertil Steril*, 89 (2008), pp. 789–792.
- 44) M.J. Murray, W.R. Meyer, R.J. Zaino et al. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril*, 81 (2004), pp. 1333–1343.
- 45) P.C. Arck, M. Rütcke, M. Rose et al. Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women. *Reprod Biomed Online*, 17 (2008), pp. 101–113.

- 46) S.L. Carmichael, G.M. Shaw, C. Laurent, M.S. Croughan, R.S. Olney, E.J. Lammer. Maternal progestin intake and risk of hypospadias. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 159 (2005), pp. 957–962.
- 47) H.A. Wahabi, N.F. Abed Althagafi, M. Elawad. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, 18 (July (3)) (2007), p. CD005943.
- 48) A. Palagiano, C. Bulletti, M.C. Pace, D.E. Ziegler, D. Cicinelli, E.A. Izzo. Effects of vaginal progesterone on pain and uterine contractility in patients with threatened abortion before twelve weeks of pregnancy. *Ann N Y Acad Sci*, 1034 (2004), pp. 200–210.
- 49) A.E. Schindler, C. Campagnoli, R. Druckmann et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*, 46 (S1) (2003), pp. S7–S16.
- 50) R. Raghupathy, E. Al Mutawa, M. Makhseed, M. Al-Azemi, F. Azizieh. Redirection of cytokine production by lymphocytes from women with pre-term delivery by dydrogesterone. *Am J Reprod Immunol*, 58 (2007), pp. 31–38.
- 51) K. Czajkowski, J. Sienko, M. Mogilinski, M. Bros, R. Szczecina, A. Czajkowska. Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone. *Fertil Steril*, 87 (2007), pp. 613–618.
- 52) M.H. Omar, M.K. Mashita, P.S. Lim, M.A. Jamil. Dydrogesterone in threatened abortion: pregnancy outcome. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 97 (2005), pp. 421–425.

- 53) H.A. Wahabi, N.F. Abed Althagafi, M. Elawad. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, 18 (July (3)) (2007), p. CD005943
- 54) Pandian RU. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. *Maturitas*. 2009 Dec;65 Suppl 1:S47-50.
- 55) El-Zibdeh MY, Yousef LT. Dydrogesterone support in threatened miscarriage. *Maturitas*. 2009 Dec;65 Suppl 1:S43-6.
- 56) J. Kalinka, M. Radwan. The impact of dydrogesterone supplementation on serum cytokine profile in women with threatened abortion. *Am J Reprod Immunol*, 55 (2006), pp. 115–121.
- 57) Queisser-Luft. Dydrogesterone use during pregnancy: overview of birth defects reported since 1977. *o Early Hum Dev*, 85 (2009), pp. 375–377.
- 58) N.S. Qureshi, E.C. Edi-Osagie, V. Ogbo, S. Ray, R.E. Hopkins. First trimester threatened miscarriage treatment with human chorionic gonadotrophins: a randomised controlled trial. *BJOG*, 112 (2005), pp. 1536–1541.
- 59) R. Lede, L. Duley. Uterine muscle relaxant drugs for threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, 20 (July (3)) (2005), p. CD002857.
- 60) Rojas Otero, Martha Rufina ; Factores médicos y socio epidemiológico asociados a la amenaza de aborto en el Instituto Materno Perinatal periodo febrero-setiembre del 2008; Departamento de Ginecología y Obstetricia Facultad de Medicina Humana Universidad Nacional de San Marcos. Lima-Perú 2009.

- 61) Pacheco Murillo, Jose Luis; Amenaza de aborto en el servicio de Gineco -
obstetricia del Hospital Regional del Sur PNP – Arequipa. periodo 2004 – 2007;
UCSM.
- 62) Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of
preterm birth. Lancet 2008; 371(9606):75–84.
- 63) Gerhard I, Gwinner B, Eggert-Kruse W, Runnebaum B. Double-blind controlled
trial of progesterone substitution in threatened abortion. Biological Research in
Pregnancy and Perinatology 1987;8:26-34.





Anexo 1

Ficha de Recolección de Datos

Efecto del tratamiento con progesterona vaginal en gestantes con amenaza de aborto – Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza 2012

Nº de HCl: _____

I Filiación:

Nombre paciente: _____ Edad: _____

II. FN: _____ **Gestas:** _____ **Paras:** _____

FUM: _____

Eco 1T: _____

Presencia de enfermedad sistémica o fiebre: Si () No ()

Infección vaginal: Si () No ()

Antecedente de aborto recurrente: _____

Fecha Ingreso: _____ Fecha de alta: _____ Total días: _____

Diagnóstico de ingreso: _____

Diagnóstico de alta: _____

Ecografía actual: SG: _____ LCN: _____ LCF: _____ VV: _____

Tiempo de recuperación del dolor abdominal: _____

Tiempo de recuperación del sangrado vaginal: _____

Tiempo de recuperación de contracciones uterinas: _____

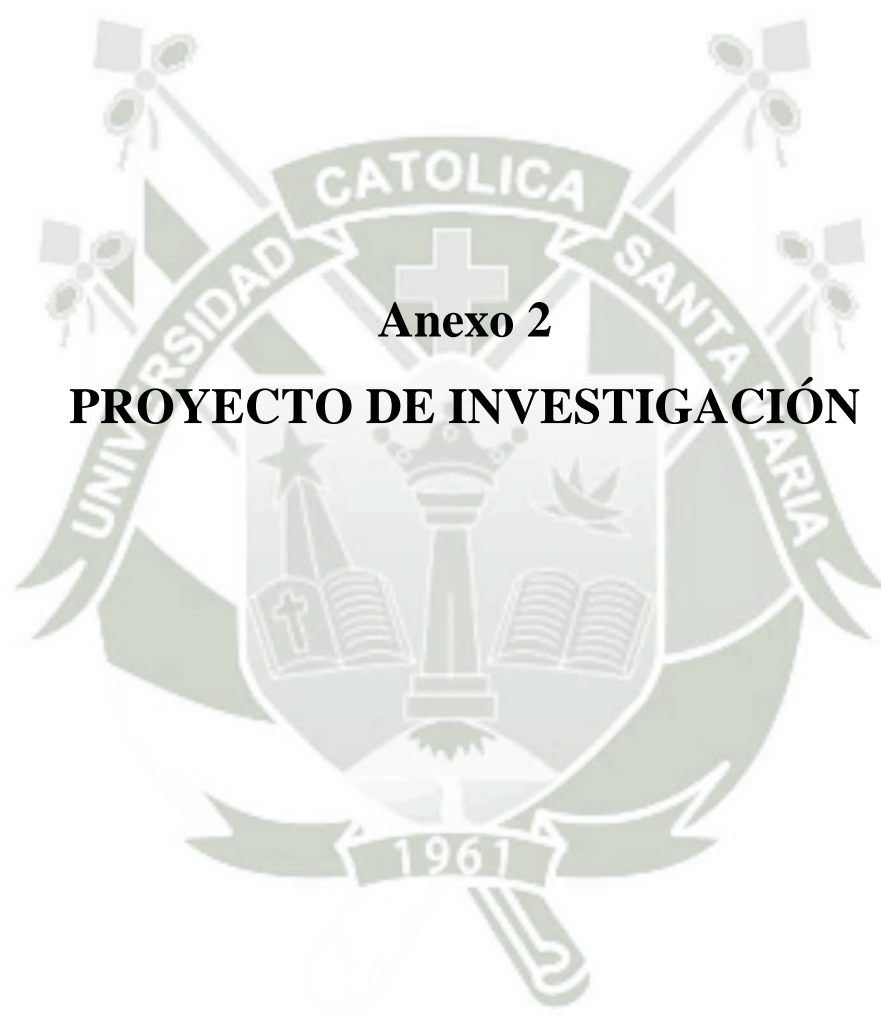
Tratamiento con progesterona: Si () No ()

Duración del tratamiento: _____

Aborto espontáneo: Si () No ()

Tratamiento con reposo e hidratación: Si () No ()

Tratamiento con tocolíticos: Si () No ()



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA PROFESIONAL DE MEDICINA
HUMANA



Proyecto de Tesis

**EVALUACION DEL TRATAMIENTO CON PROGESTERONA
VAGINAL EN GESTANTES CON AMENAZA DE ABORTO –
HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA 2012**

Tesis presentada por:
Angélica Martha Añamuro Cahuana
Para optar el Título profesional de:
Médico – Cirujano

Arequipa-Perú

2012

INDICE

I. PREÁMBULO	2
II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO	3
Problema de investigación	3
Marco conceptual	7
Análisis de antecedentes investigativos	22
Objetivos	26
Hipótesis	26
III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	27
Técnicas, instrumentos y materiales de verificación	27
Campo de verificación	28
Estrategia de recolección de datos	31
IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO	33
V. BIBLIOGRAFÍA BÁSICA	33
VI. ANEXOS	40

I. PREÁMBULO

En nuestra región la amenaza de aborto espontáneo es una entidad clínica bastante frecuente que altera tanto física como psicológicamente el curso del embarazo normal; en nuestro hospital he observado durante la experiencia obtenida el año de internado que esta patología es muy frecuente y es importante establecer un manejo terapéutico adecuado.

El aborto espontáneo es la pérdida del embarazo antes de las 20 semanas de gestación según la fecha de última regla o, si la edad gestacional se desconoce, es la pérdida de un feto de menos de 500 g [1]. La amenaza de aborto se manifiesta clínicamente por sangrado vaginal, con o sin dolor abdominal, mientras que el cuello uterino está cerrado y el feto es viable y se encuentra dentro de la cavidad uterina [2]. Una vez que el cuello uterino comienza a dilatarse, el aborto espontáneo y la pérdida del embarazo son inevitables.

El aborto espontáneo es una complicación frecuente del embarazo que se presenta en 15% a 20% de todos los embarazos clínicamente reconocidos [3,4]. Se asocia con anormalidad cromosómica del producto en más del 50% de los casos [5,6]. Muchos otros factores intervienen en esta entidad patológica. En varios casos, la causa del aborto espontáneo no puede ser identificada. Debido al rol fisiológico documentado de la progesterona en el mantenimiento del embarazo, se le ha utilizado para tratar a mujeres con amenaza de aborto espontáneo y presunta deficiencia para mejorar las expectativas de continuidad del embarazo. El valor terapéutico de la progesterona en la prevención o tratamiento de la amenaza de aborto espontáneo no se ha establecido [19]. Esto podría deberse a los pobres diseños de los estudios realizados para evaluar su eficacia y la inclusión de mujeres en estos ensayos con diferentes etiologías de amenaza de aborto espontáneo.

El objetivo de esta investigación es estudiar la eficacia de la administración de progesterona por vía vaginal para el tratamiento de la amenaza de aborto espontáneo, de esta manera se podrá establecer si la progesterona es realmente beneficiosa en el tratamiento de esta enfermedad, que produce elevada morbilidad materna en nuestra región.

II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. Problema de investigación

Evaluación del efecto del tratamiento con progesterona vaginal en gestantes con amenaza de aborto en comparación con manejo conservador – Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza 2012.

Descripción del problema

a. Área del conocimiento

Campo : Ciencias de la Salud
 Área : Medicina Humana
 Especialidad : Obstetricia
 Línea : Amenaza de aborto: Tratamiento

b. Operacionalización de variables e indicadores

Variable	Indicador	Valor o Categoría	Tipo de Variable
Tratamiento con progesterona	Uso de 200 ugs progesterona por vía vaginal	Si/No	Categórica/ Nominal
Amenaza de aborto	Sangrado vaginal, dolor abdominal con cuello uterino cerrado, feto viable y dentro de la cavidad uterina	Si/No	Categórica/ Nominal
Edad	Tiempo de vida de las gestantes de acuerdo a la fecha de nacimiento	Años	Cuantitativa / De razón

Evaluación del tratamiento con progesterona	Aborto espontaneo	Identificación de expulsión de productos de la concepción antes de las 20 semanas	Si/No	Categórica/ Nominal
	Días de estancia hospitalaria	Días que transcurren desde el inicio del tratamiento hasta el alta	Días	Cuantitativa /De razón
	Tiempo de recuperación del dolor abdominal	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta que desaparece el dolor abdominal	Días	Cuantitativa /De razón
	Tiempo de recuperación del sangrado vaginal	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta que desaparece el sangrado vaginal	Días	Cuantitativa /De razón
	Tiempo de recuperación de contracciones uterinas	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta que desaparecen las contracciones uterinas	Días	Cuantitativa /De razón

c. Interrogantes básicas

1.- ¿Cuál será la frecuencia de abortos espontáneos, días de estancia hospitalaria, tiempo de recuperación del dolor abdominal, tiempo de recuperación del sangrado abdominal, tiempo de recuperación de contracciones uterinas en pacientes hospitalizadas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza con amenaza de aborto que recibieron tratamiento con progesterona?

2.- ¿Cuál será la frecuencia de abortos espontáneos, días de estancia hospitalaria, tiempo de recuperación del dolor abdominal, tiempo de recuperación del sangrado abdominal, tiempo de recuperación de contracciones uterinas en pacientes

hospitalizadas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza con amenaza de aborto que no recibieron tratamiento con progesterona?

3.- ¿Es la progesterona eficaz en el tratamiento de la amenaza de aborto en pacientes hospitalizadas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza?

d. Tipo de investigación

Descriptivo, comparativo, retrospectivo.

e. Nivel de la investigación

Descriptivo

Justificación del problema

Originalidad: No existen publicaciones en nuestra región que apoyen el uso rutinario de progesterona para el tratamiento de la amenaza de aborto espontáneo.

Relevancia científica: Basado en datos escasos de dos ensayos metodológicamente deficientes, no existen pruebas para apoyar el uso rutinario de progestágenos para el tratamiento de la amenaza de aborto espontáneo. Se recomienda firmemente la investigación del uso de progestágenos en este problema de salud importante y frecuente, que es la amenaza de aborto, mediante la realización de estudios metodológicamente sólidos.

Práctica social: Favorece la implementación de medidas terapéuticas en gestantes con diagnóstico de amenaza de aborto y porque es un aporte en el área de Obstetricia local y nacional.

Contemporánea: La amenaza de aborto espontáneo es un problema de salud frecuente y el aborto espontáneo puede provocar morbilidad grave entre las mujeres embarazadas. Se justifica la investigación de todo fármaco que pueda ser efectivo para el tratamiento de esta enfermedad.

Factibilidad: El tratamiento con progesterona sería costo-efectiva, debido a su costo accesible y amplia disponibilidad, por lo que se hace necesario determinar su eficacia.

Interés personal: Reconociéndome como parte activa del Sistema Prestador de Salud es de interés el desarrollo de este trabajo, no solo como inicio de posteriores investigaciones que sirvan para mi desarrollo profesional, sino también, como integrante de la sociedad en la que me desenvuelvo.

2. Marco conceptual

2.1. Amenaza de aborto

2.1.1. Introducción

El aborto espontáneo es la pérdida involuntaria de un feto antes de que sea capaz de sobrevivir fuera del útero, que generalmente se define como antes de las 20 semanas de gestación. La incidencia de sangrado vaginal durante este tiempo se conoce como amenaza de aborto espontáneo, siempre que el cuello uterino está cerrado y el feto siga siendo viable y se encuentre dentro de la cavidad uterina [22]. Este sangrado también puede ir acompañado de dolor abdominal. La amenaza de aborto es una complicación frecuente y ocurre en aproximadamente 20% de todos los embarazos clínicamente reconocidos [23]. Si se produce una hemorragia durante el embarazo, en el caso de un feto viable, la incidencia de aborto espontáneo puede ser alrededor de 20% o incluso hasta 30%, en función de los factores de riesgo y la severidad.

El sangrado vaginal durante las primeras etapas del embarazo podría deberse a una serie de condiciones como el embarazo ectópico, anomalías del cuello uterino, como pólipos o cáncer, infección, embarazo molar o trauma vaginal [24]. Una evaluación minuciosa es esencial para establecer el diagnóstico. Las pruebas iniciales de laboratorio deben incluir un recuento sanguíneo completo y tipo de sangre. Un examen pélvico determinará si el cuello uterino está borrado o dilatado, lo que indica aborto espontáneo inminente. Por último, la ecografía transvaginal es crucial para

confirmar si el feto es aún viable, y para diagnosticar un aborto incompleto o aborto diferido [25].

2.1.2. Riesgo de aborto espontáneo

El riesgo de aborto espontáneo depende de una variedad de factores, incluyendo características demográficas y clínicas, bioquímica del suero materno y hallazgos ecográficos (Tabla 1).

2.1.2.1. Características demográficas y clínicas

Está bien establecido que la edad materna avanzada se asocia con un mayor riesgo de aborto espontáneo [26]. Un estudio de 182 mujeres con amenaza de aborto encontró una tasa de aborto espontáneo significativamente mayor ($p < 0.05$) en mujeres de 31-40 años de edad (27.1%) que en las que tenían 21-30 años de edad (7.1%) [27]. En otro estudio, de 149 mujeres con amenaza de aborto, el odds ratio (OR) de aborto espontáneo en mujeres de más de 34 años de edad fue 2.3 (intervalo de confianza (IC) 95% 0.76 a 7.10). Una historia de abortos espontáneos previos también se asocia con un mayor riesgo, así como la presencia de enfermedad sistémica mal controlada como diabetes mellitus o disfunción tiroidea [28].

Tabla 1. Factores que predicen un riesgo incrementado de aborto espontáneo	
Demográficos y antecedentes	Edad materna avanzada Aborto espontáneo previo Enfermedad sistémica mal controlada Hemorragia a una edad gestacional temprana Sangrado genital severo
Bioquímica sérica materna	Progesterona disminuida hCG y hCG libre disminuidas Inhibina A disminuida CA-125 elevado Anandamida elevada PIBF disminuida Hiperhomocisteinemia
Hallazgos ecográficos	Discrepancia entre edad gestacional y longitud cráneo-caudal Discrepancia entre edad gestacional y edad por ecografía >1 semana Actividad cardíaca fetal ausente Bradicardia fetal Saco gestacional vacío >15-17 mm de diámetro Saco gestacional ≥ 13 mm diámetro sin vesícula vitelina Hematoma subcoriónico

El momento y la gravedad de la hemorragia vaginal son factores de pronóstico en mujeres con amenaza de aborto espontáneo, teniendo en cuenta que el sangrado precoz y grave se asocia con un mayor riesgo de aborto espontáneo. Se ha reportado que el sangrado antes de las 6 semanas de gestación tiene como resultado una tasa de aborto espontáneo del 29% en comparación con el 8.2% para el sangrado durante las semanas 7-12 y 5.6% para el sangrado en el segundo trimestre [27]. Otro estudio, realizado en 516 mujeres con sangrado en el primer trimestre, encontró que la tasa de

aborto espontáneo fue más de dos veces mayor en mujeres que presentaron hemorragia hasta la semana 8 en comparación con las que habían sangrado después de la semana 8 (13.7% frente a 5.9%) [15]. En el estudio First And Second Trimester Evaluation of Risk (estudio FASTER), se registraron la incidencia y la gravedad de la hemorragia en 16506 mujeres embarazadas en las 4 semanas previas a la realización de un examen de ultrasonido en las semanas 10-14 de gestación [4]. Todas las mujeres tenían un feto viable confirmado en la ecografía. La tasa de aborto espontáneo antes de la semana 24 de gestación fue de 1% en las 2094 mujeres con sangrado leve (OR 2.5; IC 95% 1.5 a 4.3) y 2% en 252 mujeres con sangrado abundante (OR 4.2; IC 95% 1.6-10.9), en comparación con 0.5% en mujeres sin sangrado. Se demostró también que la duración de la hemorragia desempeña un papel en el riesgo de aborto espontáneo entre 200 mujeres con síntomas de aborto inminente durante las 5-12 semanas de gestación [29]. La tasa de aborto espontáneo en mujeres con dolor abdominal y sangrado durante ≥ 3 días (81%) fue significativamente mayor ($p < 0.001$) que en mujeres con sólo dolor abdominal (10%) o dolor abdominal y sangrado de < 3 días (13 %).

2.1.2.2. Bioquímica sérica materna

Entre los marcadores séricos maternos con valor pronóstico, la progesterona y la hCG han sido más ampliamente investigados.

Datos de 3674 embarazos en el primer trimestre mostró un aumento del riesgo de aborto espontáneo con la disminución de los niveles séricos de progesterona (Tabla 2). Niveles de < 5 ng/ml se asociaron con aborto espontáneo en 86% de los casos en comparación con sólo el 8% en mujeres con niveles de 20-25 ng/ml. En un estudio de 358 mujeres con sangrado y/o dolor abdominal en las primeras 18 semanas de embarazo, los niveles de progesterona sérica fueron significativamente menores ($p < 0.001$) en mujeres que tuvieron un aborto espontáneo o un embarazo ectópico. Se demostró que un valor de corte de 14 ng/ml diferencia los embarazos viables y no viables. Otro estudio de 40 mujeres con sangrado entre las semanas 6 y 12 de gestación, 15 de los cuales posteriormente abortó, halló que un valor de corte de 21 ng/ml tuvo valores predictivos positivo y negativo del 85% y 79%, respectivamente.

Como se ha visto con la progesterona, los niveles bajos de hCG también predicen un mayor riesgo de aborto espontáneo. En 398 mujeres con sangrado y/o dolor abdominal durante las primeras 18 semanas de gestación y 156 controles, se encontró que un valor de corte de 20 ng/ml tenía 88% de sensibilidad y 83% de valor predictivo positivo en la diferenciación entre embarazos viables y los que no lo eran. En otro estudio de 45 mujeres con amenaza de aborto durante el primer trimestre y 30 mujeres con un embarazo normal, los niveles séricos de hCG fueron

Progesterona sérica (ng/ml)	Aborto espontáneo	Embarazo intrauterino	Embarazo ectópico
0-4.9	1093 (85.5%)	2 (0.2%)	184 (14.4%)
5.0-9.9	46 (65.8%)	126 (17.8%)	116 (16.4%)
10.0-14.9	181 (31.3%)	338 (58.4%)	60 (10.4%)
15.0-19.9	59 (9.8%)	509 (84.4%)	32 (5.3%)
20.0-24.9	39 (7.7%)	451 (88.8%)	18 (3.5%)

significativamente menores ($p < 0.001$) en aquellas que tuvieron un aborto espontáneo que en aquellas en las que el embarazo continuó (17.6 UI/ml vs 39.4 UI/ml). Se ha informado que un punto de corte de 25 UI/ml de β -hCG tiene un 84% y 73% de valor predictivo positivo y negativo, respectivamente. Se encontró también que la relación de hCG bioactiva:inmunorreactiva era significativamente inferior en mujeres con síntomas que eventualmente tuvieron un aborto espontáneo, aunque esta medida es demasiado complicada para su uso rutinario [30].

Otros marcadores que se investigan son el marcador tumoral CA-125, la inhibina A, la anandamida y el factor bloqueador inducido por progesterona (PIBF). Los niveles elevados de CA-125, que pueden estar asociados con daño de la decidua, se han propuesto también como un indicador de riesgo de aborto espontáneo. Determinaciones secuenciales de CA-125 en mujeres con sangrado durante las 6-12 semanas de gestación fueron capaces de distinguir entre mujeres que abortaron

posteriormente y los que no. Otros estudios han señalado el valor pronóstico de las mediciones individuales de CA-125. Uno mostraba que un punto de corte de 125 UI/ml tuvieron valores predictivos positivo y negativo del 93% y 92%, respectivamente; en mujeres con sangrado entre las 6 y 12 semanas de gestación, los valores medios fueron 67.3 y 221 UI/ml ($p < 0.05$) en los grupos de continuación del embarazo y aborto espontáneo, respectivamente. Otro estudio realizado en mujeres con síntomas de aborto espontáneo también encontró niveles significativamente más altos ($p < 0.05$) en las que abortaron en comparación con aquellas que no lo hicieron (84.7 UI/ml frente a 21.6 UI/ml).

La inhibina A fue significativamente menor ($p < 0,05$) en mujeres que abortaron en comparación con aquellas que no lo hicieron en una muestra de 55 mujeres con sangrado durante el embarazo temprano (0.38 vs 0.98 múltiplos de la mediana) [31]. Un valor de corte de 0,553 múltiplos de media fue el mejor predictor de pérdida gestacional.

La anandamida y el PIBF [32] son ambos biomarcadores que son moduladas por la progesterona. La anandamida es un conocido endocanabinoide que participa en los procesos reproductivos. Se ha demostrado que el estradiol y la progesterona regulan su producción en el útero de rata. En mujeres con embarazo a término después de FIV, la anandamida plasmática estuvo baja durante la fase de implantación, pero alta en las semanas gestacionales 4 y 5, volviendo a descender en la semana 6. El PIBF media el efecto de la progesterona sobre el sistema inmunológico. Los progestágenos como didrogesteron aumentan su producción en modelos animales y en mujeres que sufren de amenaza de aborto espontáneo.

2.1.2.3. Hallazgos ecográficos

La ecografía es importante en la identificación de factores pronósticos de mal resultado en mujeres con amenaza de aborto espontáneo, como longitud cráneo-caudal pequeña, saco gestacional vacío o bradicardia fetal. Una combinación de varios factores incrementa el riesgo de aborto espontáneo aún más. Por ejemplo, el análisis de regresión logística demostró que el riesgo de aborto espontáneo en mujeres

con sangrado genital entre las semanas 5 y 12 de la gestación fue de 84% en los casos de bradicardia fetal más discrepancias entre la longitud cráneo-caudal y el diámetro del saco gestacional y la edad menstrual y ecográfica; este riesgo se redujo al 6% si ninguno de estos factores era evidente [14].

Una longitud cráneo-caudal más pequeña de lo normal para la edad gestacional es un factor de mal pronóstico en mujeres con amenaza de aborto espontáneo [33], así como una discrepancia entre la edad menstrual y ecográfica de > 1 semana. La evaluación del saco gestacional también puede dar una indicación de la viabilidad del embarazo, con sacos vacíos de diámetro $> 15-17$ mm y sacos de ≥ 13 mm sin una vesícula vitelina visible lo que sugiere un mal pronóstico. Un estudio de 781 mujeres que presentaban amenaza de aborto encontró que 211 (28%) tenían sacos gestacionales vacíos. De éstos, sólo el 14% se demostró posteriormente que constituía un embarazo viable. Un diámetro del saco gestacional promedio de ≥ 17 mm que carece de embrión o un diámetro medio de ≥ 13 mm sin una vesícula vitelina mostraron 100% de especificidad y 100% de valor predictivo. Sacos gestacionales grandes o pequeños y aquellos con formas distorsionadas son también predictores de aborto espontáneo subsiguiente.

La mayoría de los estudios sugieren que el riesgo de aborto espontáneo es sólo alrededor de un 3-5% si se detecta actividad cardíaca fetal en mujeres con sangrado vaginal. Sin embargo, la bradicardia fetal es un predictor de mal resultado. La ausencia de actividad cardíaca fetal en embriones con una longitud cráneo-caudal de > 5 mm indica que el embarazo ya no es viable [24].

El hematoma retroplacentario durante el primer trimestre se ha relacionado con un mayor riesgo de aborto espontáneo [34]. Se estima que cerca de una quinta parte de las mujeres con amenaza de aborto espontáneo tiene un hematoma subcorial, aunque este estudio no demostró ninguna diferencia en la tasa de aborto espontáneo entre las mujeres con y sin hematoma. Por el contrario, otros estudios han informado que el tamaño y la situación del hematoma tienen valor pronóstico. Entre 516 mujeres con hemorragia y hematoma subcorial en el primer trimestre, la tasa de aborto espontáneo fue aproximadamente dos veces mayor en pacientes con un hematoma grande (18.8%) en comparación con hematomas pequeños y medianos (7.7% y 9.2%,

respectivamente). También se ha demostrado que el sangrado cercano al cordón umbilical es más probable que resulte en separación de la placenta y posterior aborto espontáneo que el sangrado en otro lugar de la placenta [24].

2.1.3. Consecuencias de la amenaza de aborto espontáneo

La amenaza de aborto causa considerable estrés y ansiedad en una mujer embarazada. Puede causar ansiedad y depresión, y puede ser vivido como un acontecimiento vital traumático [35]. Aunque los embarazos que continúan después de una amenaza de aborto pueden estar asociados con más complicaciones, como parto prematuro y rotura temprana de membranas que otros embarazos [36], la evidencia de asociación entre la amenaza de aborto y defectos de nacimiento es limitada e inconsistente.

Un estudio realizado en 16506 mujeres embarazadas, de las cuales 2346 experimentaron sangrado genital en el primer trimestre, mostró que la hemorragia era un factor de riesgo independiente para parto prematuro, parto por cesárea, preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta, restricción del crecimiento intrauterino y ruptura prematura de las membranas [23]. Los bebés nacidos de mujeres que reportan sangrado también tuvieron un peso al nacer y edad gestacional promedio significativamente más bajos ($p < 0.05$) al momento del parto. Se reportaron resultados similares en un estudio retrospectivo que comparó el resultado obstétrico en 7627 mujeres con sangrado en el primer trimestre y 31633 controles [37]. Existía riesgo significativamente más alto ($p < 0.05$) de parto por cesárea (OR 1.30; IC 95% 1.14-1.48), placenta previa (OR 1.77; IC 95% 1.09-2.87), otra hemorragia anteparto (OR 1.83; IC 95% 1.73-2.01) y extracción manual de placenta (OR 1.40; IC 95% 1.21-1.62) en las mujeres con sangrado en el primer trimestre. El resultado perinatal también tendía a ser peor en estas mujeres, con una probabilidad significativamente mayor ($p < 0.05$) de parto prematuro (OR 1.56; IC 95% 1.43-1.71), presentación anómala (OR 1.26; IC 95% 1.13-1.40) y bajo peso al nacer (OR 1.22; IC 95% 1.09-1.37). El riesgo de parto prematuro (OR 2.29; IC 95% 1.4-4.6) y rotura prematura de membranas pretérmino (OR 3.72; IC 95% 1.2-11.2) fue significativamente mayor (p

<0.05) con la amenaza de aborto espontáneo en otro estudio que comparó 214 mujeres con sangrado en el primer trimestre con 214 controles [36].

2.1.4. Opciones de tratamiento

El aborto espontáneo es un caso difícil y doloroso para una mujer y su pareja, y puede ocasionar depresión, ansiedad, ira y separación de la pareja [38]. Por tanto, existe una necesidad médica clara para prevenir el aborto espontáneo siempre que sea posible. Sin embargo, es esencial asegurar que el embarazo tiene viabilidad antes de que se considere cualquier tratamiento. Esto se consigue mejor con una combinación de los niveles séricos de hCG y de un ultrasonido, que se ha demostrado que proporcionan un diagnóstico preciso [24]. Las opciones más utilizadas de tratamiento disponibles en la actualidad incluyen el reposo en cama y el soporte lúteo con hCG o progestágenos.

2.1.4.1. Reposo en cama

El reposo en cama es convencionalmente la opción de tratamiento más utilizada para la amenaza de aborto espontáneo. A pesar de esto, hay poca evidencia de su valor. La actividad física se asocia raramente con un mayor riesgo de aborto espontáneo, y de hecho la falta de actividad puede conducir a una serie de otras complicaciones, tales como eventos tromboembólicos, dolor de espalda, atrofia muscular y pérdida ósea [39]. La evidencia también sugiere que las mujeres pueden experimentar estrés emocional, familiar y económico durante el reposo en cama, así como autoculpa si no lo cumple y posteriormente sufre un aborto espontáneo.

Muy pocos estudios han evaluado específicamente la eficacia del reposo en cama. Entre los que lo han hecho, un análisis retrospectivo de 230 mujeres con amenaza de aborto espontáneo que presentaban hematoma subcorial en la ecografía encontró un menor número de abortos espontáneos en mujeres que se adhirieron al reposo en cama que en aquellas que siguieron su estilo de vida normal [40]. Sin embargo, otro análisis retrospectivo de los datos de 226 mujeres que fueron hospitalizadas por amenaza de

aborto espontáneo mostró que el 84% de las pacientes sometidas a reposo en cama continuaron con su embarazo después de la semana 20 en comparación con el 80% a las que no se les prescribió reposo en cama [41]. Una reciente revisión Cochrane también llegó a la conclusión de que hay pruebas insuficientes que apoyen una política de reposo en cama para prevenir el aborto espontáneo [42]. Una búsqueda en el registro de estudios Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, Cochrane Library, MEDLINE, POPLINE, LILACS y EMBASE reveló sólo dos ensayos, realizados en un total de 84 mujeres, que compararon el reposo en cama con otro tipo de cuidado o ninguna intervención en mujeres con alto riesgo de aborto espontáneo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de aborto espontáneo entre los dos grupos (riesgo relativo 1.54; IC 95% 0.92-2.58). En cuanto a los dos estudios por separado, un estudio randomizó 61 mujeres con sangrado vaginal y un embrión viable de <8 semanas de edad gestacional a tratamiento con reposo en cama en su casa, placebo o 5000 UI de hCG dos veces por semana. El aborto espontáneo antes de la semana 16 fue más frecuente en el grupo de reposo en cama (15/20 mujeres) en comparación con placebo (10/21) y hCG (6/20), la diferencia entre el reposo en cama y la hCG alcanzó significancia estadística ($p < 0,01$). El otro estudio aleatorio comparó el reposo en cama (en casa y en el hospital) y la actividad normal en 23 mujeres embarazadas entre las semanas 7 y 14 de gestación que tenían sangrado vaginal. El aborto espontáneo ocurrió en 2/14 mujeres asignadas a reposo en cama y 1/9 que continuaron su actividad normal. Ninguno de estos estudios evaluó las posibles consecuencias adversas del reposo en cama.

2.1.4.2. Soporte lúteo

La progesterona secretada por el cuerpo lúteo es esencial para el mantenimiento del embarazo temprano, y se ha propuesto que la deficiencia del cuerpos lúteo puede ser responsable de algunos casos de aborto espontáneo. La suplementación directa con progestágenos, o la administración exógena de hCG, por lo tanto, debería tener efectos beneficiosos en mujeres con amenaza de aborto espontáneo. Por desgracia, el defecto de la fase lútea es muy difícil de diagnosticar con fiabilidad [43]. Uno de los

criterios de diagnóstico es la progesterona sérica baja, pero los niveles pueden variar ampliamente durante el embarazo temprano y cualquier disminución posterior se puede atribuir a una disfunción de la placenta. Otros criterios como diámetro del folículo pre-ovulatorio de <17 mm y ausencia de un aumento post-ovulatorio de la temperatura corporal basal son imprecisos, y la validez del diagnóstico histológico del endometrio ha sido puesta en cuestión [44]. Sin embargo, el soporte lúteo es ampliamente utilizado para el manejo de la amenaza de aborto espontáneo [66].

2.1.4.2.1. Progesterona

El complejo papel de la progesterona en el embarazo es cada vez más reconocido. Un modo de acción descubierto relativamente hace poco es la modulación de la respuesta inmune materna. Durante el embarazo normal, se produce un cambio hacia un balance de citoquinas dominado por el patrón T-helper (Th)-2 (por ejemplo, interleucina (IL)-4 e IL-10) y lejos de las citocinas Th-1 (por ejemplo, IL-12 e interferón- γ). Este cambio hacia un patrón Th-2 es promovido por el PIBF, que es sintetizado por los linfocitos activados en presencia de progesterona. Otros mecanismos por los que el PIBF evita reacciones inflamatorias y trombóticas hacia el feto incluyen un aumento de anticuerpos bloqueantes asimétricos no citotóxicos, y el bloqueo de la degranulación de las células asesinas naturales (NK). Los estudios han confirmado que los niveles de PIBF no aumentan en los embarazos que terminan en aborto espontáneo [45]. Los progestágenos también tienen un efecto farmacológico directo al reducir la síntesis de prostaglandinas, relajar la musculatura lisa uterina y prevenir las contracciones inapropiadas que pueden resultar en aborto espontáneo [74] y [75]. No hay evidencia que sugiera que los suplementos de progesterona durante el embarazo tienen consecuencias negativas para el feto [43]. Aunque un estudio de casos y controles reportó una asociación entre la exposición materna a los progestágenos e hipospadias [46], los datos se basaron en entrevistas con las madres que a menudo no podían especificar el tipo o la dosis de progestágeno. Además, la indicación para el uso de la progesterona por sí misma; es decir, la amenaza de aborto, se ha relacionado con un mayor riesgo de hipospadias. Otros estudios no han

encontrado ninguna relación entre la exposición materna a progesterona y defectos de los genitales externos.

Una reciente revisión Cochrane llevada a cabo para evaluar la eficacia y seguridad de los progestágenos en la amenaza de aborto espontáneo identificó sólo dos estudios que fueron apropiados para ser incluidos en un meta-análisis, los cuales compararon progesterona con placebo [47]. El registro de estudios Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE y CINAHL realizaron búsquedas de ensayos aleatorios o cuasi-aleatorios controlados que compararon un progestágeno con ningún tratamiento, placebo o cualquier otro régimen de tratamiento. Los dos estudios que cumplieron los criterios de inclusión eran ensayos doble ciego e incluyeron un total de 84 mujeres tratadas con progesterona vaginal o placebo. Aunque el metanálisis sugiere una disminución del riesgo de aborto espontáneo con progesterona (riesgo relativo 0.47), el tamaño pequeño de la muestra significa que el intervalo de confianza del 95% fue muy amplio (0.17-1.30) para sacar conclusiones. Además, la calidad metodológica de ambos estudios fue considerado relativamente pobre y no había datos sobre la seguridad de la progesterona.

Uno de los estudios incluidos en el meta-análisis distribuyó al azar 56 mujeres con sangrado vaginal durante el primer trimestre a tratamiento con supositorios de 25 mg de progesterona o placebo dos veces al día hasta que se produjera el aborto o transcurrieran 14 días después de que la hemorragia se hubiera detenido. De las 52 mujeres incluidas en el análisis, 3/26 (11%) que recibieron progesterona y 5/26 (19%) que recibieron placebo tuvieron un aborto espontáneo. Sin embargo, sólo 34 mujeres con viabilidad fetal confirmada por ecografía antes del tratamiento fueron incluidas en el meta-análisis. No hubo abortos espontáneos en el grupo de progesterona y uno en el grupo de placebo, lo que resulta en un riesgo relativo de 0.33 (CI 95% 0.01-7.65). Los niveles séricos de progesterona fueron significativamente mayores en las mujeres tratadas con progesterona. El otro estudio evaluó 50 mujeres con diagnóstico ecográfico de amenaza de aborto espontáneo entre las 6 y 12 semanas de gestación y un diagnóstico previo de disfunción de la fase lútea [48]. Las pacientes fueron aleatorizados a 90 mg de progesterona o placebo en gel vaginal una vez al día durante

5 días. Al final del tratamiento, se observó una reducción significativa en el dolor y el número de contracciones uterinas con progesterona. Durante un seguimiento a 60 días, menos mujeres abortaron en el grupo de progesterona (4/25; 16%) que en el grupo placebo (8/25; 32%), siendo esta diferencia significativa ($p < 0.05$); dando como resultado un riesgo relativo de 0.50 (95% CI 0.17 a 1.45).

2.1.4.2.2. Didrogesterona

La didrogesterona es un progestágeno sintético que tiene una estructura molecular y perfil farmacológico similar a la progesterona natural. En contraste con la progesterona natural, sin embargo, es activo por vía oral a dosis bajas. Por consiguiente, no se asocia con efectos secundarios hepáticos que han sido reportados en algunos casos con altas dosis de progesterona micronizada necesarios para la dosificación oral. La didrogesterona es altamente selectiva para el receptor de progesterona y se diferencia de la mayoría de los otros progestágenos sintéticos en su falta de propiedades estrogénicas, androgénicas, anabólicas y corticoideas. Se considera especialmente adecuada para el tratamiento de mujeres con amenaza de aborto y otros trastornos relacionados con el embarazo ya que no suprime el eje hipófiso-gonadal a dosis terapéuticas normales [49]. Esto significa que no afecta la transformación secretora normal del endometrio, no inhibe la formación de la progesterona en la placenta durante el embarazo temprano y no causa masculinización del feto femenino.

Al igual que la progesterona, la didrogesterona es capaz de inhibir la producción de citocinas Th-1 y de regular al máximo la producción de citocinas Th-2, lo que desplaza el equilibrio hacia una respuesta inmune dominante Th-2 protectora del embarazo [50]. Por ejemplo, la incubación de didrogesterona con células mononucleares de sangre periférica de mujeres con aborto recurrente inexplicable incrementa los niveles de PIBF e inhibe la producción de citoquinas Th-1, como factor de necrosis tumoral- α e interferón- γ , al mismo tiempo que aumenta las citoquinas Th-2 IL-4 e IL-6. En un modelo murino, el aborto espontáneo inducido por estrés se asoció con bajos niveles de progesterona y PIBF [51]. El tratamiento con

didrogesterona antes del estrés reduce el número de abortos espontáneos, restablece los niveles de PIBF y disminuye los niveles uterinos de citoquinas Th-1.

Un primer estudio controlado con didrogesterona en 111 mujeres mostró resultados favorables, con sólo 9 abortos espontáneos posteriores. La didrogesterona (2.5 a 20 mg al día) se combina con frecuencia con estrógenos sintéticos y la duración del tratamiento varió desde unas pocas semanas hasta más de 6 meses. Entre los estudios más recientes, la didrogesterona se comparó con tratamiento conservador en 154 mujeres que habían tenido sangrado vaginal antes de la semana 13 de gestación [52]. Todas las mujeres recibieron tratamiento conservador con reposo en cama y ácido fólico, mientras que 74 fueron asignados al azar para recibir también didrogesterona oral (40 mg dosis inicial seguida de 10 mg dos veces al día) hasta que la hemorragia se hubiera detenido. Durante el seguimiento hasta las 20 semanas de gestación, la tasa de aborto espontáneo fue significativamente más baja ($p < 0.05$) con didrogesterona (3/74; 4.1%) que solamente con tratamiento conservador (11/80; 13.8%). El odds ratio fue 3.773 (IC 95%; 1.01-14.11). Este estudio no se consideró apto para su inclusión en un reciente meta-análisis Cochrane de progestágenos [53] ya que más del 20% de las 194 mujeres que fueron incluidas originalmente en el estudio se perdieron durante el seguimiento y se excluyeron del análisis ($n = 40$; 20.6%).

Un estudio más pequeño, que se publicó en 2007 y fue por lo tanto demasiado reciente como para ser incluidos en el meta-análisis, comparó didrogesterona oral con progesterona micronizada vaginal [51]. Este estudio aleatorio doble ciego distribuyó al azar 53 mujeres con amenaza de aborto espontáneo de hasta 12 semanas de gestación a tratamiento con 30 mg de didrogesterona o 300 mg de progesterona micronizada al día durante 6 semanas. Hubo menos abortos espontáneos en el grupo de didrogesterona (2/24; 8.3%) que en el grupo de la progesterona (4/29; 14%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Otro estudio reciente asignó al azar 191 mujeres con sangrado vaginal hasta la semana 16 de embarazo a tratamiento con didrogesterona (40 mg stat seguido de 10 mg dos veces al día) o tratamiento conservador [54]. El tratamiento con didrogesterona resultó significativamente ($p < 0.05$) en menor número de abortos espontáneos hasta las 20 semanas de gestación que el tratamiento conservador (12.5% frente a 28.4%).

Una incidencia significativamente menor ($p < 0.05$) de aborto espontáneo con didrogesteron también se observó en un estudio de 146 mujeres que se presentaron con hemorragia leve o moderada durante el primer trimestre del embarazo [55]. Todas las mujeres recibieron tratamiento de soporte estándar, mientras que 86 fueron asignados al azar a un tratamiento adicional con didrogesteron (10 mg dos veces al día). La incidencia de aborto espontáneo fue 17.5% en el grupo de didrogesteron en comparación con 25% en el grupo control.

El efecto de la didrogesteron sobre el PIBF urinario y progesterona y citoquinas en suero también se ha evaluado en mujeres con amenaza de aborto espontáneo [56]. Un total de 27 mujeres con amenaza de aborto espontáneo fueron tratadas con 30-40 mg de didrogesteron al día durante 10 días y los niveles de citoquinas y PIBF se compararon con los de 16 mujeres con embarazos normales saludables. No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre las mujeres tratadas con amenaza de aborto espontáneo y los controles sanos con respecto a los resultados del embarazo (aborto retenido 2/27 versus 1/16 y parto prematuro 2/27 versus 0/16). Al inicio del estudio, los niveles de PIBF fueron significativamente más bajos en las mujeres con amenaza de aborto espontáneo que en los controles sanos (453 pg/ml frente a 1058 pg/ml, $p < 0,01$). Después del tratamiento con didrogesteron, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de amenaza de aborto espontáneo y el grupo control (1292 pg/ml frente a 1831 pg/ml, respectivamente). Las mujeres que posteriormente tuvo un aborto espontáneo tuvieron menores niveles de PIBF y progesterona que las que progresaron a un embarazo exitoso. Los niveles séricos de citoquinas Th1 y Th2 no difirieron significativamente entre las mujeres con amenaza de aborto espontáneo y los controles sanos.

Una revisión reciente de los defectos de nacimiento reportados entre 1977 y 2005, tras el uso materno de didrogesteron durante el embarazo no encontró ninguna relación entre defectos de nacimiento y didrogesteron [57]. Se estima que, durante un período de 28 años, los fetos que fueron expuestos a didrogesteron en el útero fueron más de 10 millones de embarazos.

2.1.4.2.3. Gonadotropina coriónica humana

El fundamento para el uso de hCG es su potencial para estimular la producción de progesterona por el cuerpo lúteo y la unidad feto-placentaria. Los primeros estudios iniciales mostraron resultados prometedores en mujeres con amenaza de aborto espontáneo temprano, y el pequeño estudio aleatorio llevado a cabo por Harrison mostró que la hCG era significativamente más eficaz que el reposo en cama ($p < 0.01$). Con base en estos hallazgos, se realizó un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en 183 mujeres con sangrado vaginal durante el primer trimestre y feto viable confirmado por ecografía [58]. Las mujeres recibieron inyecciones intramusculares de 5000 UI de hCG o placebo semanalmente hasta la semana 14 de gestación. No hubo diferencia significativa en la incidencia eventual de aborto espontáneo total entre los grupos de hCG y placebo (12% vs 11%), y tampoco hubo diferencias entre los grupos en el modo de parto, complicaciones prenatales o el estado de salud de los recién nacidos. Después del tratamiento los niveles séricos de progesterona fueron mayores en el grupo que recibió hCG que en el grupo placebo, aunque los niveles aumentaron desde el valor basal en ambos grupos. Por desgracia, el reclutamiento para el estudio fue lento, el tamaño de la muestra final fue por tanto menor de lo previsto y el seguimiento fue incompleto en el 25% de mujeres. Esto se debió en parte a la renuencia de las mujeres a ir al hospital para recibir inyecciones semanales, especialmente una vez que estaban seguras de que su embarazo estaba progresando adecuadamente. Por lo tanto, es posible que el tamaño de la muestra haya sido demasiado pequeño para revelar cualquier diferencia del efecto entre hCG y placebo.

2.1.4.3. Relajantes musculares uterinos

Los miorelajantes uterinos, que incluyen beta-agonistas y agentes antiespasmódicos tipo atropina, rara vez se utilizan hoy en día. Una búsqueda reciente de la Cochrane Pregnancy and Childbirth Group Trials y la Central Register of Controlled Trials confirmó que no hay pruebas suficientes para apoyar su uso [59]. Sólo se identificó

un estudio aleatorio pequeño que comparó el beta-agonista clorhidrato de bufenina con placebo en 170 mujeres [102]. Aunque la bufenina se asoció con una menor tasa de muerte intrauterina, la calidad metodológica del estudio se considera pobre y por lo tanto los resultados deben ser interpretados con cautela.

2.1.5. Corolario

El aborto espontáneo es un evento física y mentalmente traumático que suele tener consecuencias psicológicas a largo plazo. Deberían hacerse todos los esfuerzos para mantener los embarazos viables en mujeres con amenaza de aborto espontáneo. Nuestra comprensión del embarazo ha avanzado considerablemente en los últimos años, y la calidad de gran parte de la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de las diversas opciones de tratamiento no se ajusta a las normas vigentes. Sin embargo, hay alguna evidencia de que el apoyo luteal con un progestágeno, como progesterona y didrogesteron, puede ayudar a prevenir el aborto espontáneo en al menos una subpoblación de estas mujeres. El amplio uso de la progesterona y didrogesteron durante muchos años también sugiere que no hay problemas de seguridad con estos tratamientos.

En conclusión, aunque datos de los estudios clínicos sugieren la eficacia del apoyo lúteo con progesterona y didrogesteron, hay necesidad de ensayos controlados y aleatorios de acuerdo con las normas modernas para confirmar estos hallazgos.

3. Análisis de antecedentes investigativos

3.1. Nacionales

3.1.1. Título: Factores médicos y socio epidemiológico asociados a la amenaza de aborto en el Instituto Materno Perinatal periodo febrero-setiembre del 2008

Autores: Rojas Otero, Martha Rufina

Lugar: Departamento de Ginecología y Obstetricia, Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima. Tesis para optar el grado académico de Magíster en Obstetricia

con Mención En Salud Reproductiva. Facultad de Medicina Humana
Universidad Nacional de San Marcos. Lima-Perú 2009

Resumen: OBJETIVO: Determinar los factores médicos y socio epidemiológicos asociados a la amenaza de aborto en el Instituto Materno Perinatal, periodo Febrero-Setiembre del 2008. DISEÑO: Estudio Observacional, Descriptivo Transversal, Prospectivo. MATERIAL Y METODO Se realizó una encuesta a toda gestante que cumplía con los criterios de inclusión, a toda gestante con una edad gestacional de hasta 22 semanas y con diagnóstico de amenaza de aborto que se encontraban hospitalizadas en los servicios de adultas y adolescentes en el periodo de estudio, no se trabajó con muestra, previa firma del consentimiento informado como aceptación de autorización para continuar con la encuesta respectiva con Ficha de Recolección de datos referentes a su estado de salud y socio epidemiológicos, se utilizó la base de datos disponible en la oficina de apoyo a la investigación SPSS Versión 13.

RESULTADOS: Hubieron 135 casos de amenazas de abortos de un total de 6,669 gestaciones, representa una incidencia de 2.02%, son características epidemiológicas: 24% menores de 19 años, 41.5% son no deseados, 68.15% empezaron su relación sexual entre los 15 a 19 años, 0.7% el embarazo fue por violación, 12.6% indujeron el aborto, el 89.63% no usaban métodos anticonceptivos, el 33.3% de los padres no aceptaba la gestación de su hija y el 27.41% de los responsables del embarazo no aceptaban la gestación. Mayor número de casos en paridad 2 a 5 con un 61.5% y en 40.7% se presentan hasta las 20 semanas. Continúan el embarazo en un 80% y constituye un factor de riesgo la edad menor de 20 años (OR= 2.88), el embarazo no deseado (OR= 2.75), el control prenatal es un factor protector evidente (OR= 6.6).

3.2. Internacionales:

3.2.1. Título: Efecto de la progesterona vaginal sobre el dolor y la contractilidad uterina en pacientes con amenaza de aborto antes de las doce semanas de embarazo

Autores: Palagiano A, Bulletti C, Pace MC, De Ziegler D, Cicinelli E e Izzo A.

Lugar: Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Second University of Naples, Nápoles, Italia. Ann N Y Acad Sci. 2004 Dec; 1034: 200-10.

Resumen: Cincuenta mujeres con diagnóstico previo de insuficiencia de la fase lútea y amenaza de aborto se sometieron a un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego en un centro médico lleva a cabo junto con un estudio en forma paralela. El objetivo primario fue determinar los efectos de la progesterona vaginal (Crinone 8%) para reducir el dolor y las contracciones uterinas. El gel con o sin (placebo) progesterona vaginal se administró una vez al día desde el diagnóstico de la amenaza de aborto y durante 5 días. La eficacia en la mejora de los síntomas como el dolor fue evaluado por una gradación de intensidad de 5 niveles, mientras que las contracciones uterinas se evaluaron por ecografía. El objetivo secundario de este estudio fue evaluar el resultado de los embarazos. El uso de la progesterona fue eficaz tanto en el alivio del dolor como en la frecuencia de las contracciones uterinas que disminuyeron después de 5 días de la administración de progesterona vaginal ($P < 0.005$). La evaluación del embarazo en curso y el aborto espontáneo en ambos grupos de estudio después de 60 días mostró que 4 pacientes del grupo A y 8 pacientes del grupo B abortaron ($P < 0.05$). En conclusión, las pacientes con amenaza de aborto se beneficiaron de la administración de progesterona vaginal por una reducción de contracciones uterinas y el dolor. El uso de progesterona vaginal mejora los resultados de los embarazos complicados por amenaza de aborto y diagnóstico previo de insuficiencia de la fase lútea.

3.2.2. Título: Efecto del tratamiento de progesterona debido a amenaza de aborto en el embarazo temprano sobre resultados obstétricos y perinatales

Autores: Duan L, Yan D, Zeng W, Yang X, Wei Q.

Lugar: Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Sichuan, República Popular China. Early Hum Dev. 2010 Jan; 86 (1): 41-3.

Resumen: Los suplementos de progesterona se han utilizado en un gran número de mujeres con amenaza de aborto durante décadas, a pesar de los diversos grados de éxito y puntos de vista contradictorios y cambiantes sobre su eficacia. La mayoría de la literatura previa se ha centrado principalmente en la evaluación del efecto de la progesterona sobre el resultado del embarazo de la amenaza de aborto. No existen estudios epidemiológicos en gestantes con tratamiento de progesterona sobre otros resultados obstétricos y perinatales, incluyendo parto prematuro, complicaciones del embarazo y recién nacidos de bajo peso al nacer. Datos de 523 gestantes con tratamiento de progesterona en el segundo y tercer mes del embarazo debido a amenaza de aborto se comparó con los datos de otras 21054 gestantes en el Departamento de Obstetricia del West China Second University Hospital por un período de seis años desde enero de 2002 hasta octubre de 2008. No hubo diferencias en promedio de edad gestacional al momento del parto y peso al nacer, además de tasa de parto prematuro, complicaciones en el embarazo y recién nacidos de bajo peso al nacer. El tratamiento con progesterona intramuscular debido a amenaza de aborto durante el embarazo temprano no se asoció con un mayor riesgo de complicaciones del embarazo, parto prematuro ni bajo peso al nacer.

3.2.3. Título: Circulación uteroplacentaria en el embarazo temprano complicado por amenaza de aborto suplementado con progesterona vaginal micronizada o didrogesterona oral.

Autores: Czajkowski K, Sienko J, Mogilinski M, Bros M, Szczecina R, Czajkowska A.

Lugar: Second Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland. Fertil Steril. 2007 Mar;87(3):613-8.

Resumen: OBJETIVO: Comparar la influencia de progesterona vaginal micronizada y didrogesteron oral sobre la circulación útero-placentaria en embarazos precoces que se complican por amenaza de aborto. DISEÑO: Aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego. LUGAR: Hospital universitario de nivel terciario. PACIENTES: Cincuenta y tres pacientes con amenaza de aborto y un embrión vivo. INTERVENCIONES: Trescientos miligramos de progesterona micronizada vaginal o 30 mg de didrogesteron oral diaria durante 6 semanas, ecografía transvaginal Doppler con medida del índice de pulsatilidad, índice de resistencia, y proporción sístole/diástole de las arterias espirales, arterias uterinas y el área intracoriónica. Principal medida de resultado: flujo sanguíneo uteroplacentario. RESULTADOS: El estudio demostró que la administración de progesterona vaginal, pero no la didrogesteron oral, resulta en la disminución del índice de pulsatilidad, el índice de resistencia y relación sístole/diástole de las arterias espirales. Se observó disminución insignificante en el índice de pulsatilidad y el índice de resistencia de la arteria uterina a > 9 semanas y no se asoció con el régimen de tratamiento. El tratamiento con didrogesteron fue acompañado solo por disminución de la relación sístole/diástole en la arteria uterina. CONCLUSIÓN: Progesterona vaginal y didrogesteron oral tienen una influencia diferente sobre la circulación útero-placentaria en embarazos precoces que se complican con amenaza de aborto.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

- Determinar si el uso de progesterona vaginal es eficaz en el tratamiento de la amenaza de aborto en pacientes hospitalizadas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza en el año 2012.

4.2 Objetivos específicos

- 1) Determinar la frecuencia de abortos espontáneos, días de estancia hospitalaria, tiempo de recuperación del dolor abdominal, tiempo de recuperación del sangrado abdominal, tiempo de recuperación de contracciones uterinas en pacientes hospitalizadas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza con amenaza de aborto que recibieron tratamiento con progesterona.
- 2) Determinar la frecuencia de abortos espontáneos, días de estancia hospitalaria, tiempo de recuperación del dolor abdominal, tiempo de recuperación del sangrado abdominal, tiempo de recuperación de contracciones uterinas en pacientes hospitalizadas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza con amenaza de aborto que no recibieron tratamiento con progesterona.
- 3) Realizar la comparación de las diferentes variables entre ambos grupos de pacientes.

5. Hipótesis

5.1 Hipótesis de investigación

Dado que: la progesterona es una hormona esencial para el establecimiento y mantenimiento del embarazo al inducir cambios secretorios en el endometrio, modular la respuesta del sistema inmune materno para prevenir el rechazo del embrión, mejorar la quiescencia uterina y suprimir las contracciones uterinas Es probable que: la progesterona vaginal sea eficaz en el tratamiento de la amenaza de aborto.

5.2 Hipótesis estadística

- 4) Hipótesis nula: No hay diferencia en el uso de progesterona vaginal versus terapia sin progesterona en el tratamiento de la amenaza de aborto.
- 5) Hipótesis alternativa: Si hay diferencia en el uso de progesterona vaginal versus terapia sin progesterona en el tratamiento de la la amenaza de aborto.

Basándome en la teoría de Neyman-Pearson se decidirá por alguna de las hipótesis estadísticas.

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

1.1. Técnicas

Se utilizará la observación documental (revisión de expedientes clínicos) para la recolección de datos de los indicadores descritos en la desagregación de variables.

1.2. Instrumentos

a. Instrumento Lógico

Ficha de recolección de datos: Consiste en una ficha de anotaciones en la cual se consignaran todos los datos requeridos para alcanzar el objetivo (ver anexo 1)

1.3 Materiales de verificación

- Fotocopias de la ficha de recolección de datos
- Computadora HP Pavilion dv6700 Notebook PC AMD Turion™ 64x2 Mobile Technology TL-58
- Impresora.
- Sistema operativo Windows 8™ Home y procesador de texto Microsoft Word 2010.
- Soporte estadístico SPSS 20.0 for Windows.

2. Campo de verificación

2.1. Ubicación espacial

El estudio se llevará a cabo en el Servicio de Obstetricia (Salón de Puerperio) del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa, capital del Departamento de Arequipa – Perú, donde se realizará la recolección de datos de las historias clínicas.

2.2. Ubicación temporal

Se trata de una investigación retrospectiva, debido a que se tomarán los datos de las Historias Clínicas de enero a diciembre del año 2012.

2.3. Unidades de estudio

Historias clínicas de gestantes que acudieron al Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa y que fueron diagnosticadas de amenaza de aborto en el 2012, que cumplan con los criterios de inclusión y criterios de exclusión, se elegirán dos grupos de estudio; el primero con manejo basado en reposo, hidratación, tocolíticos y progesterona vaginal y el segundo grupo que solo fue manejado con reposo, hidratación y tocolíticos, este manejo está basado en las Guías de práctica clínica del MINSA 2007 utilizada en el HRHDE.

a. Población

Todas las historias clínicas de gestantes que recibieron atención en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa del año 2012 teniendo en cuenta que en un año se atienden en promedio 7000 partos y que el porcentaje de pacientes que cursan con amenaza de aborto es el 20%.

b. Criterios de Inclusión

Grupo 1 - Casos	Grupo 2 – Controles
- Pacientes gestantes que ingresaron al Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza con diagnóstico de amenaza de aborto desde enero a diciembre del 2012.	- Pacientes gestantes que ingresaron al Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza con diagnóstico de amenaza de aborto desde enero a diciembre del 2012.
- Edad gestacional menor de 12 semanas.	- Edad gestacional menor de 12 semanas.
- Pacientes que recibieron tratamiento con reposo, tocolíticos e hidratación más progesterona vaginal.	- Pacientes que recibieron tratamiento con reposo, tocolíticos, hidratación sin progesterona vaginal.

c. Criterios de Exclusión

- Presencia de enfermedad sistémica o fiebre.
- Pacientes con infección vaginal.
- Antecedente de aborto recurrente (tres o más abortos espontáneos previos).
- Sospecha de salida de algún elemento del embarazo por canal vaginal.
- Ausencia de saco gestacional a las cinco semanas de edad gestacional.
- Ausencia de embrión a las 6–6.5 semanas de edad gestacional o con un tamaño de saco gestacional mayor de 17 mm.
- Ausencia de actividad cardiaca a las 7 semanas de edad gestacional o con una longitud cráneo-caudal mayor de 6 mm.
- Diferencia del tamaño del embrión y la amenorrea correspondiente mayor de una semana.

d. Muestra

Para calcular el tamaño de la muestra, se consideró como variable dependiente principal al porcentaje de pacientes que continuaron con un embarazo viable más allá de las 20 semanas. Se utilizaron, como datos de referencia el estudio de Palagiano et al., que informó 68% de pacientes que continuaron con un embarazo viable más allá de las 20 semanas en el grupo placebo [48]. Asumiendo, para nuestro estudio, un porcentaje de 85% en las pacientes que continuaron con un embarazo viable más allá de las 20 semanas en el grupo de progesterona (error alfa de 5% y una potencia estadística (1-β) del 80%), el número de sujetos en cada grupo se calculó en 45, de acuerdo a la siguiente fórmula:

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

Donde:

n = sujetos necesarios en cada una de las muestras

Zα = Nivel de confianza al 95% = 1.645

Zβ = Poder estadístico de 80% = 0.842

p_1 = Valor de la proporción en el grupo de referencia = 68% = 0.68

p_2 = Valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento = 85% = 0.85

p = Media de las dos proporciones p_1 y p_2 = $p_1 + p_2/2$ = 0.765

$$n = \frac{[1.645 \sqrt{2(0.765)(1-0.765)} + 0.842 \sqrt{0.68(1-0.68) + 0.85(1-0.85)}]^2}{(0.68-0.85)^2}$$

$$n = 76$$

3. Estrategia de recolección de datos

3.1. Organización

Solicitud formal a la Facultad de Medicina Humana de la UCSM, contando con el proyecto de tesis.

Planteamiento de Permiso del Director y al Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza.

3.2. Recursos

a. Recursos humanos

- El Autor: Srta. Angélica Martha Añamuro Cahuana
- El Tutor: Md. John Willy Turpo Prieto
- Grupo recolector de datos.

c. Recursos Físicos

- Local del hospital.
- Ficha de anotaciones.

c. Recursos Financieros

- Financiado por el autor.

3.3. Validación de los instrumentos

El instrumento utilizado consta de una ficha de recolección de datos por lo que no requiere validación y únicamente se verificará que tengan todos los datos posibles de encontrar en una historia clínica.

3.4. Criterios para el manejo de los resultados

a. A nivel de recolección

Para la recolección de datos se procederá a la ubicación de las Historias Clínicas de las gestantes con diagnóstico de amenaza de aborto atendidas durante el periodo de estudio en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa.

b. A nivel de sistematización

Para el procesamiento de datos se procederá a transformar los datos al sistema digital y elaborar una Matriz de Datos Estadística para Windows. Se analizará la estadística descriptiva de frecuencias y porcentajes, de donde se obtendrán las distribuciones y las asociaciones entre variables según indican los objetivos.

c. A nivel de estudio de datos

- Estadística descriptiva: Con la finalidad de asegurar que las características básicas fueran las mismas y, por ende, las diferencias obedecieran a las variables en estudio, la primera parte del análisis será de tipo descriptivo, caracterizando las variables bajo la forma de promedios (\pm Desviación Estándar) ó porcentajes. Las variables se llevarán a gráficos o tablas, según las características presentes.
- Estadística inferencial: Basados en los resultados obtenidos, para el análisis de comparación de los resultados se utilizará la prueba de χ^2 si las variables son cualitativas y la prueba t de Student si las variables son cuantitativas. Este

procedimiento se realizará utilizando el programa informático Statistical Package for de Social Sciences (SPSS)[®] (SPSS, Inc., Chicago, IL) versión 20.0. Se aceptará significancia estadística ante valores de p menor o igual a 0.05.

IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Actividades	TIEMPO																			
	Octubre				Noviembre				Diciembre				Enero				Febrero			
Semanas	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Revisión Bibliográfica	X	X	X	X																
Elaboración de proyecto					X	X	X													
Aprobación de plan de tesis								X	X	X										
Recolección de datos											X	X	X							
Procesamiento, análisis e interpretación													X	X	X					
Elaboración del informe final																	X	X		