

# Progesterona vaginal combinada con nifedipino en la prevención de parto prematuro con cervix corto

Vaginal progesterone combined with nifedipine in The prevention of preterm labor with short cervix

Marilyn Camacho Cruz<sup>1</sup>, Mario García Sáinz<sup>2</sup>, Gloria Beatriz García Moreira<sup>3</sup>, Lizbeth Camacho Cruz<sup>4</sup>

## Resumen

**Objetivo:** evaluar los efectos de la progesterona vaginal combinada con nifedipino en comparación al uso único de Nifedipino en la amenaza de parto pretérmino en gestantes entre 24-34 semanas con longitud cervical  $\leq$  a 25 mm en el Hospital Materno Infantil Germán Urquidí. **Método:** se realizó un estudio de cohorte, prospectivo, comparativo y analítico. Es un diseño de dos grupos (comparativos) donde la selección de pacientes se hizo de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión, se evaluaron 231 pacientes. **Resultados:** el 67% de las pacientes que usaron progesterona más nifedipino resolvieron el evento de Amenaza de Parto Pretérmino en la primera hora en comparación al 50% de las pacientes que usaron solo nifedipino. Con la combinación de progesterona y nifedipino se controló en 1 hora el episodio de Amenaza de Parto Prematuro entre las 24 a 34 semanas de gestación, con el uso único de nifedipino, desde las 32 – 34 semanas existe un promedio de 2 horas en sobrepasar el episodio. Con solo nifedipino como tocolítico, el 80% de los pacientes verificaron parto a los 5 días. Solamente el 20% lograron sobrepasar los 10 días de latencia. La combinación progesterona y nifedipino logro que el 30% de las pacientes alcanzaran una latencia entre los 21-30 días, La edad gestacional al nacimiento con la combinación progesterona y Nifedipino alcanza en un 80% una edad menor o igual a 37 semanas 6 días. **Conclusiones:** La combinación de Progesterona vaginal más nifedipino, mejora sustancialmente el pronóstico neonatal en todos los resultados obtenidos, el uso único de nifedipino tiene menores efectos beneficiosos en esta investigación.

**Palabras claves:** nifedipino, progesterona vaginal, tocolisis, parto pretérmino, amenaza

## Abstract

**Objective:** evaluate the effects of Vaginal Progesterone combined with nifedipine compared to the single use of nifedipine in the threat of preterm delivery in pregnant women between 24-34 weeks with cervical length  $\leq$  25mm in the Hospital Materno Infantil Germán Urquidí. **Method:** a prospective, comparative and analytical cohort study was conducted. It is a design of two groups (comparative) where the selection of patients was made according to inclusion and exclusion criteria, we evaluated 231 patients. **Results:** the time to exceed the Preterm Childbirth episode, 67% of the patients who used progesterone plus nifedipine resolved the event within the first hour compared to 50% of patients who used only nifedipine. With the combination of progesterone and nifedipine, the episode of Premature Birth Threat between 24 and 34 weeks of gestation was controlled within 1 hour, with the sole use of nifedipine, from 32-34 weeks there is an average of 2 hours in excess of episode. With only nifedipine as tocolytic, 80% of the patients verified delivery at 5 days. Only 20% were able to exceed 10 days of latency. The combination progesterone + nifedipine achieved that 30% of the patients reached a latency between 21-30 days, Gestational age at birth with the combination progesterone + nifedipino reaches 80% an age less than or equal to 37 weeks 6 days. **Conclusions:** the combination of vaginal progesterone plus nifedipine substantially improves the neonatal prognosis in all the results obtained, the use of nifedipine alone has less beneficial effects in this investigation.

**Keywords:** nifedipine, vaginal progesterone, tocolysis, preterm delivery, threat.

Más del 80% de los partos prematuros ocurren entre la semana 32 y 37 de gestación y representa la primera causa de morbimortalidad neonatal, 75% de estos nacimientos prematuros pueden ser prevenidos; se conoce que de cada cinco niños con retraso mental uno fue prematuro, de cada tres niños con daño en la visión uno fue prematuro y de cada dos niños con parálisis cerebral uno fue prematuro<sup>1</sup>.

Según la OMS, existen 15 millones de nacimientos prematuros cada año y esto va en aumento. Según la publicación “Nacidos demasiado pronto”, 1,1 millones de bebés mueren de complicaciones por nacimientos prematuros, 5-18% es el rango de la tasa de nacimientos prematuros en 184

países, con una media global de 8%<sup>2</sup>. En el Hospital Materno Infantil Germán Urquidí el año 2012 de 6 990 recién nacidos un 8,2% (578 Recién Nacidos) fueron prematuros, de los cuales fueron a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) 518, fallecieron antes de 48 horas 73 recién nacidos, fallecieron después de 48 horas 49 recién nacidos, con un total de hospitalización de 5 093 días<sup>8</sup>.

Es evidente que la caída en los niveles de progesterona prepara el útero para la acción de los agentes uterotónicos, las prostaglandinas, oxitocina, elongación de la musculatura uterina, feto y el estradiol, favorecen la contracción. La progesterona debe antagonizar estos efectos. Entre las propiedades farmacológicas de la progesterona está disminuir los receptores de estrógenos, inhibir la síntesis de receptor de oxitocina, promover la síntesis de receptores beta adrenérgicos, disminuir liberación de calcio citoplasmático, incrementar el calcio en el retículo sarcoplasmático además de tener propiedades antiinflamatorias. Cuando se bloquea el receptor de la progesterona, aumentan las metaloproteinasas (MMPs) de matriz que son enzimas que participan en la remodelación

<sup>1</sup>Residente tercer año GOB, Hospital Materno Infantil German Urquidí

<sup>2</sup>Docente responsable de la especialidad, Hospital Materno Infantil German Urquidí

<sup>3</sup>Interna de medicina Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón

<sup>4</sup>Estudiante 5º año Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón

\*Correspondencia a: Mario García Sáinz

Correo electrónico: magasabol@gmail.com

Recibido el 02 de mayo de 2017. Aceptado el 25 de agosto de 2017.

**Grafico 1:** Diagnóstico clínico y ecográfico de la Amenaza de Parto Pretermino

FASE PRODROMICA	FASE ACTIVA	PARTO PRETERMINO
Cervix borrado < 70%	Cervix borrado > 80%	Cervix borrado
Dilatación < 2 cm	Dilatación 2 – 5 cm	Dilatación ≥ 5 cm
Contracciones 4/20 min . 8/60 min	Contracciones > 4/20 min . 8/60 min	Contracciones 3/10 min
Longitud cervical >25 mm	Longitud cervical < 25 mm	

Modificado de: García M. y col.– Amenaza de Parto Prematuro. En García M. y col Guías Terapéuticas en Ginecología y Obstetricia Pág.; 41-48 Cochabamba Junio 2011

del colágeno, son inhibidas por la progesterona<sup>5</sup>. Esto sustenta la hipótesis que involucra a mecanismos genómicos en la disminución de la contractilidad, por lo que hacen falta dosis repetidas de progesterona y no habría un efecto inmediato directo sobre la contractilidad. Es decir, la progesterona debe generar un cambio proteico dentro de la célula produciendo nuevas señales a través del ARN mensajero para que se inhiba la liberación de las MMPs, efecto que se mantiene de manera prolongada y sostenida<sup>2</sup>. El parto pretermino puede ocurrir en pacientes que tienen antecedente de parto pretermino, incrementando exponencialmente la posibilidad en el embarazo actual de un nuevo parto pretérmino. La longitud cervical es otro parámetro importante para detectar aquellas pacientes con riesgo de parto pretermino, se evidencia que en un cérvix con longitud menor a 2,5 cm la probabilidad de parto es elevada<sup>2</sup> (Grafico 1)<sup>5</sup>.

Durante el control prenatal solo se detecta a un 20% de pacientes por los antecedentes y factores de riesgo; para tratar de captar ese 80% restante, la posibilidad de confirmar si la amenaza de parto pretérmino es evidente, se deberá realizar medición de la longitud cervical a través de ecografía transvaginal<sup>5</sup>. Cuando caen los niveles de progesterona se produce una degradación del colágeno y comienza a actuar la presión interna de la cabeza fetal sobre el orificio cervical interno y este tiende a abrirse, (signo del embudo) y el cérvix se acorta, llegando el orificio cervical interno hasta el orificio cervical externo. La medición de la longitud cervical nos permitiría detectar este acortamiento en etapas iniciales<sup>1</sup>

Hasta ahora la evidencia no es contundente sobre el uso de progesterona en la prevención de parto pretérmino, según el estudio OPPTIMUM multicentrico, aleatorizado, doble ciego publicado en febrero de 2016 en el que se aleatorizo 1 228 mujeres, a 618 se administró progesterona, concluyen que la progesterona vaginal no se asocia con un menor riesgo de parto pretérmino, en junio de 2016 se realiza una revisión sistemática actualizada y metaanálisis de cinco ensayos controlados aleatorios, estudiando a 974 mujeres, se concluye que la progesterona aplicación vía vaginal, disminuye el parto pretérmino < de las 34 semanas en mujeres asintomáticas con un embarazo único y una longitud cervical <25 mm.<sup>9,10</sup>

El propósito de este estudio es evaluar los efectos de la Progesterona vaginal combinada con nifedipino en comparación al uso único de nifedipino en la amenaza de parto pretérmino en gestantes entre 24-34 semanas con longitud cervical ≤ a 25 mm. Con el objetivo principal de prevenir y prolongar el tiempo de latencia, logrando mejores condiciones fetales al momento del nacimiento.

## Material y métodos

La presente investigación es un estudio de cohorte, se llevó a cabo en el Hospital Materno Infantil Germán Urquidí.

Los criterios de inclusión son: pacientes con amenaza de parto pretérmino, pacientes con embarazo entre las 24 y 34 semanas de gestación, embarazo único, longitud cervical ≤ a 25 mm (estimado por ecografía), parto en el Hospital Materno Infantil Germán Urquidí, consentimiento informado.

Los criterios de exclusión son: embarazo <24 o >34 semanas, anomalía fetal, embarazo múltiple, polihidramnios, restricción crecimiento intrauterino, corioamnionitis, preeclampsia severa o eclampsia, hemorragia obstétrica severa, ruptura prematura de membranas, sepsis obstétrica.

El universo de estudio estuvo constituido por pacientes embarazadas con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino que acudieron al Hospital Materno Infantil Germán Urquidí del 01 de abril del 2016 al 31 de diciembre del 2016.

La población, pacientes embarazadas entre las 24–34 semanas con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino.

La muestra está constituida por pacientes con amenaza de parto pretérmino que cumplen criterios de inclusión.

El tamaño de la muestra se obtuvo a través de la formula estadística para población finita utilizando un margen de error del 0,05%.

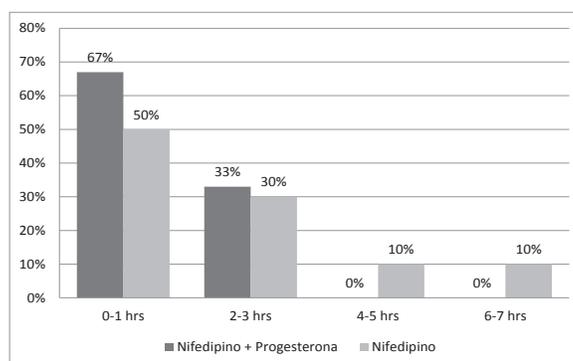
La variable independiente es amenaza de parto pretermino con longitud cervical ≤ a 25 mm.

Para el estudio se utilizaron la combinación de nifedipino cápsulas de 20 mg unido a progesterona natural micronizada cápsulas de 200 mg.

La dosis de ataque del nifedipino es de 20 mg VO cada 20 minutos, máximo 3 dosis, previa verificación de presión arterial, asociándose a progesterona 200mg vía vaginal al momento de ingreso.

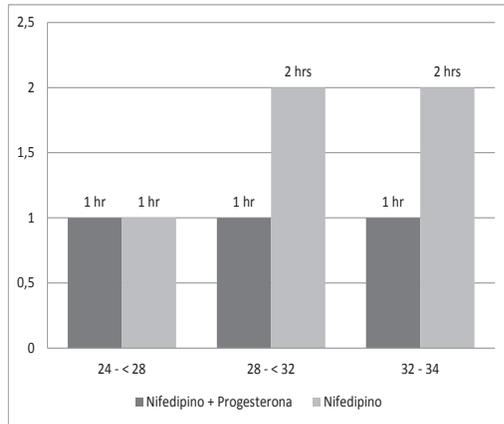
La dosis de mantenimiento del nifedipino es de 20 mg VO c/8 horas por 2 días, asociándose a progesterona 200 mg VV cada noche hasta el momento del parto.

Uso único de nifedipino con dosis de ataque de 20 mg VO cada 20 minutos, máximo tres dosis previa verificación de presión arterial y la dosis de mantenimiento fue de 20 mg cada 8 horas VO por 2 días.

**Figura 1:** Tiempo en horas para sobrepasar el episodio de Amenaza de Parto Pretérmino. Muestra 231 pacientes.

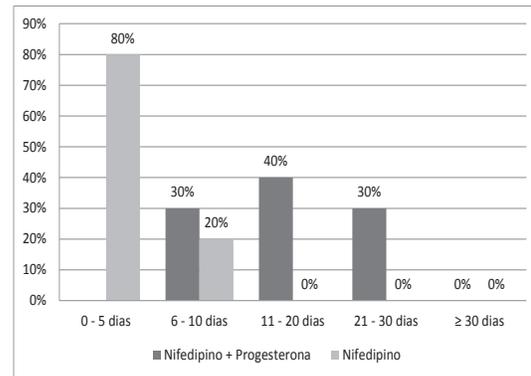
Fuente: Elaboración propia

**Figura 2:** Tiempo en horas para sobrepasar el episodio de Amenaza de Parto Pretérmino, de acuerdo a edad gestacional



Fuente: Elaboración propia

**Figura 3:** Latencia en días desde el episodio de Amenaza de Parto Pretérmino hasta el parto



Fuente: Elaboración propia

**Resultados**

Con una muestra de 231 pacientes con amenaza de parto pretérmino, gestación entre 24 y 34 semanas y cérvix menor o igual a 25 mm, encontramos los siguientes resultados:

Se observa que alrededor del 67% de las pacientes que usaron Progesterona más nifedipino resolvieron el evento en la primera hora en comparación a 50% de las pacientes con solo nifedipino, implica una reducción en el tiempo de estancia en el área de partos (Figura 1).

A mayor edad gestacional es más difícil de controlar el cuadro de Amenaza de Parto Pretérmino, se pudo observar que con el uso único de nifedipino, desde las 32 - 34 semanas existe un promedio de 2 horas en sobrepasar el episodio de Amenaza de Parto Prematuro, mientras que con la combinación progesterona y nifedipino se pudo controlar el cuadro en todas las edades gestacionales de 24 a 34 semanas en promedio de 1 hora en sobrepasar el episodio de Amenaza de Parto Pretérmino (Figura 2).

En el caso del uso único de nifedipino como tocolítico, el 80% de los pacientes verificaron parto a los 5 días de sobrepasar el evento, solo el 20% lograron sobrepasar los 10

días de latencia.

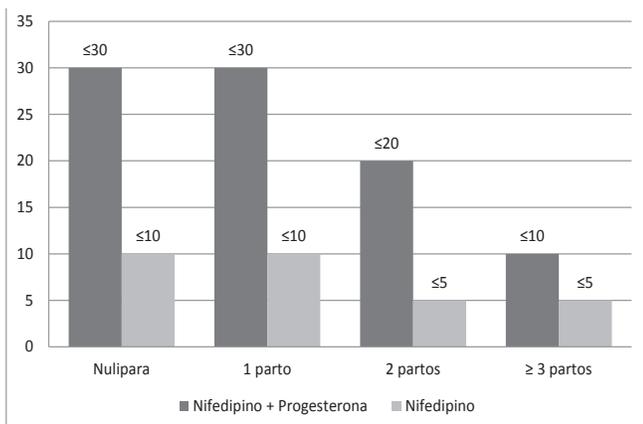
La combinación progesterona y nifedipino evidencia que 30% de los pacientes logran una latencia entre los 21-30 días, resultado en nuestro medio por demás significativo, porque el retrasar el nacimiento permite maduración pulmonar, ganancia de peso, completar esquema de antibióticos, obtener resultado de cultivos, entre otros, permitiendo de esa manera una morbilidad perinatal menor (Figura 3).

Se observa que el tiempo de latencia en días se va acortando a mayor número de partos, en nulíparas la respuesta es mejor a la combinación nifedipino y progesterona, tiempo de latencia oscila entre 20 y 30 días, con solo nifedipino el tiempo de latencia en de 10 días para ese mismo grupo de pacientes (Figura 4).

Las pacientes incluidas en el estudio con cérvix menor a 25 mm, la edad gestacional al nacimiento se sitúa con la combinación progesterona más nifedipino entre 36 - ≤ 37/6 semanas en 80% de los casos y con uso único de nifedipino la edad gestacional se sitúa entre 33 - ≤ 35/6 semanas en el 70% (Figura 5).

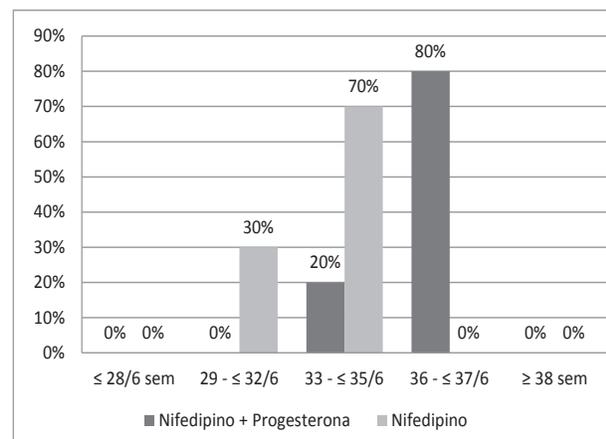
Con la combinación progesterona más nifedipino el 100%

**Figura 4:** Latencia en días desde el episodio de Amenaza de Parto Pretérmino a inicio de trabajo de parto en embarazadas de 24 a 34 semanas, de acuerdo a la paridad

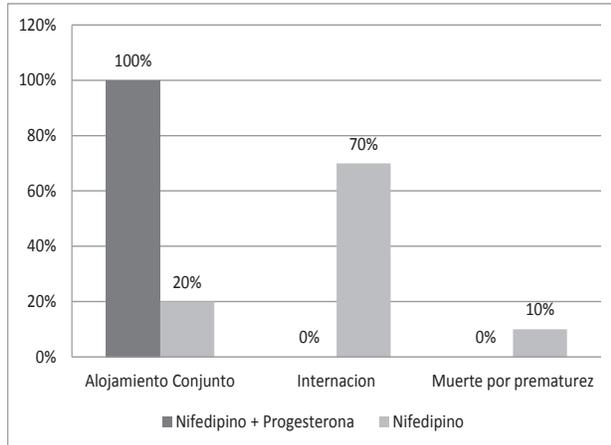


Fuente: Elaboración propia

**Figura 5:** Edad gestacional al nacimiento de pacientes que cursaron con Amenaza de Parto Pretérmino con cérvix corto



Fuente: Elaboración propia

**Figura 6:** Pronóstico del Recién Nacido de madres que cursaron con Amenaza de Parto Pretermino

Fuente: elaboración propia.

de los recién nacidos van a alojamiento conjunto, con el uso único de nifedipino el 70% de los neonatos se internaron (Figura 6).

## Discusión

- El uso de la progesterona vaginal más nifedipino tiene mejores efectos terapéuticos que el uso único de nifedipino en la amenaza de parto pretermino.

- Se ha comprobado su rapidez en iniciar su efecto tocolítico independientemente de la edad gestacional, edad materna y paridad de la paciente. En nulíparas se evidencia una respuesta espectacular a la combinación tocolítica.

- La combinación de progesterona vaginal más nifedipino prolonga el tiempo de latencia entre el episodio de amenaza de parto pretermino hasta inicio de trabajo de parto, llegando a edades gestacionales iguales o mayores a las 37 semanas.

El estudio evidencia que la combinación progesterona vaginal más nifedipino mejora los resultados neonatales en todos los resultados obtenidos, logrando alto porcentaje de parto después de las 37 semanas; prolonga el tiempo de latencia hasta 30 días, disminuye la incidencia de prematuros, por lo tanto reduce los costos hospitalarios en los servicios de neonatología

**Conflictos de interés:** los autores declaramos que no existe conflicto de intereses.

## Referencias bibliográficas

- Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *The Cochrane Library* [Internet]. 2013 [31 Julio 2013]; Issue 7. Art. No.: CD004947: 3-8. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004947.pub3/epdf>
- OMS, Alianza para la Salud de la Madre, el Recién Nacido y el Niño, Save the Children, March of Dimes. *Nacidos Demasiado Pronto: Informe de Acción Global sobre Nacimientos Prematuros. Salud de la madre, el recién nacido, del niño y del adolescente* [Internet]. 2012; ISBN: 978 92 4 150343 3: 1-12. Disponible en: [http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/borntooosoon\\_execsum\\_es.pdf?ua=1](http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/borntooosoon_execsum_es.pdf?ua=1)
- Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357: 462-9. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262007000500014](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262007000500014)
- Setefilla López Criado, Ángel Santalla Hernández, Irene Vico Zúñiga, José Luis Gallo Vallejo. *PROGESTERONA EN LA PREVENCIÓN DE LA PREMATURIDAD. Ultrasound Obstet Gynecol*.2011.Jul;38(1):18-31. Disponible en:[http://www.hvn.es/servicios\\_asistenciales/ginecologia\\_y\\_obstetricia/ficheros/curso2012\\_mmf\\_02\\_progesteronaprevenciondra\\_lopez\\_criado.pdf](http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/curso2012_mmf_02_progesteronaprevenciondra_lopez_criado.pdf)
- García M. y Col. *AMENAZA DE PARTO PRETERMINO*. En: García M, et al, editores. *Guías Terapéuticas en Ginecología y Obstetricia*. Edición primera. Bolivia: Editorial Colorama; 2011. p. 41-48.
- Ramírez Delerna, Ernesto Arturo. Eficacia del Uso de La Terapia Combinada Nifedipino/ Progesterona frente a Nifedipino en el Tiempo de Prolongación del Embarazo en Gestantes con Amenaza e Parto Pretérmino. *Hospital Regional Docente 2010-2014*. [Internet]. Repositorio UPAO [Internet]. 2015; 1: 1-51. Disponible en: <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/1615>
- Martínez Menjívar N. "Progesterona Micronizada vía oral como tocolítico coadyuvante en la amenaza de parto prematuro en el Hospital Nacional de Maternidad en el período de Julio-Agosto 2011". *Medicina - Universidad de El Salvador* [Internet]. 2011[14 de Diciembre 2011]; Vol.1: 1-39. Disponible en: [www.medicina.ues.edu.sv/index.php?option=com\\_docman&task=doc](http://www.medicina.ues.edu.sv/index.php?option=com_docman&task=doc)
- Enrique Gonzalo Rojas Salazar, Yercin Mamani Ortiz, María del Carmen Choque Ontiveros, Maiza Abujder Abu-khdeir, Dayana Bustamante Meneses. Bajo peso al nacer y sus factores asociados en el Hospital Materno infantil Germán Urquidi. *Cochabamba, Bolivia. Gac Med Bol* [Internet]. 2015 [30 de Abril 2015]; vol.38 no.1: 24 - 27. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/gmb/v38n1/38n1a6.pdf>
- Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al. Profilaxis de la progesterona vaginal para el parto prematuro (el estudio OPPTIMUM): una prueba multicéntrica, aleatorizada, doble ciego. *Lanceta* [Internet]. 2016 21 de mayo; 387 (10033): 2106-2116. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26921136>
- Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, et al. La progesterona vaginal disminuye el parto prematuro  $\leq 34$  semanas de gestación en mujeres con embarazo único y cuello uterino corto: un metanálisis actualizado que incluye datos del estudio OPPTIMUM. *Ultrasonido Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Sep; 48 (3): 308-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27444208>
- Avalos CR. Factores de riesgo materno en pacientes actores de riesgo materno en pacientes con amenaza de parto pretermino atendidas en el hospital Jose Maria Velasco Ibarra; Tena 2008. *Escuela Superior Politécnica de Chimborazo* [Internet]. 2009; Vol. 1: 1-101. Disponible en: <http://dspace.espace.edu.ec/bitstream/123456789/196/1/94700066.pdf>
- Lockwood ChJ, MD, MHCM. *OVERVIEW OF PRETERM LABOR AND BIRTH*. UpToDate [Internet]. 2015; Vol. 1: 1-5. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-preterm-labor>
- Cristina M. Laterra, Sandra Susacasab, Ingrid Di Marcoc y Eduardo Valentid. *Guía de práctica clínica: amenaza de parto pretérmino 2011*. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá* [Internet]. 2012;31(1): 1-11. Disponible en: [file:///C:/Users/Marilyn%20Camacho/Downloads/25-40%20Guia%20Amenaza%20parto%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Marilyn%20Camacho/Downloads/25-40%20Guia%20Amenaza%20parto%20(2).pdf)
- Heath VC, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery?. *Ultrasonido Obstet Gynecol* [Internet]. 1998 Nov; 12 (5): 312-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9819868>