

EFFECTIVIDAD EN AMENAZA DE ABORTO DE PROGESTERONA NATURAL MICRONIZADA COMPARADA CON CAPROATO 17 DIHIDROXIPROGESTERONA.

EFFECTIVENESS IN ABORTION THREAT OF MICRONIZED NATURAL PROGESTERONE COMPARED WITH CAPROATE 17 DIHYDROXYPROGESTERON.

Ferrer Burgos, Katherine Garley¹
Tresierra Ayala, Miguel Angel²

Recibido: 10 de octubre del 2018
Aceptado: 22 de octubre del 2018

RESUMEN

Objetivo: Comparar la terapia con progesterona natural micronizada respecto a caproato 17 dihidroxiprogesterona en el manejo de amenaza de aborto en la red asistencial La Libertad de EsSalud durante 2016 - 2018

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de cohortes en el que se incluyeron a 120 pacientes con amenaza de aborto, que según criterios de selección fueron divididos en 2 grupos: pacientes expuestos a progesterona micronizada y pacientes expuestos a caproato 17 dihidroxiprogesterona; aplicándose el riesgo relativo y la prueba estadística chi cuadrado.

Resultados: No se apreciaron diferencias significativas respecto a las variables edad paterna, edad materna, alteraciones cromosómicas, enfermedades endocrino-metabólicas y estado nutricional entre los pacientes expuestos a una u otra estrategia terapéutica. La frecuencia de aborto en pacientes expuestos a progesterona natural micronizada fue 22%. La frecuencia de aborto en pacientes expuestos a caproato 17 dihidroxiprogesterona fue de 42%. La efectividad de progesterona natural micronizada es superior a la de caproato 17 dihidroxiprogesterona en el manejo de amenaza de aborto con un riesgo relativo de 1.34. Este riesgo fue significativo ($p < 0.05$).

Conclusión: La terapia con progesterona natural micronizada es superior a caproato 17 dihidroxiprogesterona en el manejo de amenaza de aborto.

Palabras clave: Progesterona micronizada, caproato 17 dihidroxiprogesterona, amenaza de aborto.

1 Escuela de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo - Perú.

2 Jefe de la Oficina de Coordinación de Prestaciones y Atención Primaria de la Red Asistencial La Libertad – Perú.

ABSTRACT

Objective: To compare the therapy with micronized natural progesterone with caproate 17 dihydroxyprogesterone in the management of threatened abortion in the La Libertad de EsSalud health care network during 2016 – 2018.

Material and methods: A retrospective cohort study was carried out in which 120 patients with threatened abortion were included, according to selection criteria which were divided into 2 groups: patients with micronized progesterone expels and patients exposed to caproate. 17 dihydroxyprogesterone; applying the relative risk, and the chi square statistical test.

Results: No significant differences were observed regarding paternal age variables, maternal age, chromosomal alterations, endocrinometabolic diseases and nutritional status among patients exposed to one another therapeutic strategy. The frequency of abortion in patients exposed to micronized natural progesterone was 22%. The frequency of abortion in patients exposed to caproate 17 dihydroxyprogesterone was 42%. The effectiveness of micronized natural progesterone is superior to that of caproate 17 dihydroxyprogesterone in the management of threatened abortion with a relative risk of 1.34 which was significant ($p < 0.05$).

Conclusion: Micronized natural progesterone therapy is superior to caproate 17 dihydroxyprogesterone in the management of threatened abortion.

Key words: Micronized progesterone, caproate 17 dihydroxyprogesterone, threat of abortion.

INTRODUCCIÓN

La progesterona es esencial en el proceso de reproducción, sobre todo después de la ovulación, puesto que modula la respuesta inmune de la madre considerando al producto como un injerto, satisfaciendo así los intereses contradictorios de la madre y el feto⁽¹⁾. Esta hormona aumenta la producción de anticuerpos, disminuye la explosión oxidativa de los monocitos, reduce la producción de citocinas proinflamatorias por los macrófagos en respuesta a los productos bacterianos y altera la secreción de citoquinas de los clones de células T para favorecer la producción de IL-10^(2,3).

Más del 80% de los abortos espontáneos ocurren hasta las 12 semanas de gestación, a partir de esa fecha la tasa disminuye rápidamente. Los niveles maternos de progesterona tienen un aumento marcado por la actividad del cuerpo lúteo en las etapas iniciales, luego es producida por la placenta, pero muchas veces alrededor de la novena a décima semana de gestación vuelve a los niveles de línea de base^(4,5). Se han elaborado diversas fórmulas de progestinas con el fin de aumentar sus niveles plasmáticos y sus efectos progestogénicos, así mismo su capacidad de absorción depende de la variabilidad de absorción, el aclaramiento y la distribución del tejido graso de cada persona^(6,7).

Existe evidencia de que caproato 17 hidroxiprogesterona atraviesa la placenta, donde es retenido y biotransformado a un metabolito mayor que es lipofílico, y puede ser detectado en el tejido placentario⁽⁸⁾. Otros estudios consideran que su administración en etapas iniciales

de la gestación no genera alteraciones y se considera adecuado para las mujeres con aborto involuntario, ya que no tiene efectos androgénicos ni estrogénicos sobre el feto, ni altera la transformación secretora normal del endometrio y no inhibe la formación de progesterona en la placenta, además parece tener un factor protector para la hipertensión gestacional ^(9,10).

MATERIAL Y MÉTODOS

Área del estudio

Servicio de alto riesgo obstétrico del Hospital Luis Albretch y Víctor Lazarte Echegaray.

Población, muestra y muestreo

Unidad de muestreo: pacientes con diagnóstico de amenaza de aborto que acudieron a los hospitales Luis Albretch y Víctor Lazarte Echegaray. Tamaño muestral: Se utilizó el programa Epidat 3.1 para estudios cohorte obteniendo una muestra de 78 participantes, pero se contó con 90 participantes. Se obtuvieron los valores de p1 y p2 de un estudio realizado por Abootaleb en el año 2016 y otro estudio realizado por Saccone en el año 2017. Resultados: Potencia al 80% = expuestos 60, no expuestos 60. Total: 120

Definiciones – mediciones

Efectividad: Se considerará efectividad en amenaza de aborto a la continuidad de la gestación más allá de las 23 semanas.

Terapia farmacológica

Administración de progesterona natural micronizada 200 mg al día, vía intravaginal durante 01 semana.

Administración de dosis única de caproato 17 hidroxiprogesterona 250 mg, vía intramuscular.⁽²⁸⁾

Procedimientos y técnicas

Se presentaron los permisos necesarios para el acceso a las historias clínicas del servicio de ginecoobstetricia de los hospitales Luis Albretch y Víctor Lazarte Echegaray de la ciudad de Trujillo.

Luego se revisó las historias clínicas de las gestantes con diagnóstico de amenaza de aborto.

Se escogieron las historias de pacientes que habían recibido dosis de caproato 17 hidroxiprogesterona 250 mg IM una vez a la semana por una semana o progesterona natural micronizada 200 mg al día por una semana, con edad entre 14 y 40 años y que cuenten con cronograma de control prenatal hasta la semana 23 como mínimo. Así mismo se excluyeron a las pacientes con diagnósticos y/o antecedentes como alteraciones anatómicas uterinas, infecciones no tratadas, VIH y cáncer, abortadora habitual, historia clínica incompleta y/o ilegible.

Se seleccionaron las historias clínicas que cumplieron todos los criterios de inclusión y exclusión hasta completar el total de la muestra.

Los datos fueron recolectados en una hoja diseñada para tal fin.

Se confeccionó una base de datos para su posterior análisis obteniendo frecuencias, porcentajes, valor de p en la prueba de chi cuadrado, y se determinó el valor de riesgo relativo.

Se elaboró el informe final en base a los resultados obtenidos y se presentó a la Escuela de Medicina Humana para su sustentación.

Plan de análisis y datos

Para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central como media aritmética y medidas de dispersión como la desviación estándar. Para las variables cualitativas se hizo uso de frecuencias y porcentajes de los datos, los que fueron presentados en tablas según los objetivos.

Para la comparación de dos variables categóricas se utilizó la prueba de Chi cuadrado. Se aceptó la hipótesis de trabajo si el valor de p obtenido es menor de 0.05 ($p < 0.05$).

Aspectos éticos

Este proyecto se realizó respetando los lineamientos éticos y morales que guían las investigaciones biomédicas según el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico y la Ley General de Salud. Nuestra base de datos estuvo conformada por los resultados obtenidos de las historias clínicas, de acuerdo al artículo 113 de la Ley General de Salud se procedió a solicitar la autorización para acceder a archivos y recolectar la información necesaria que fue utilizada en la investigación.

RESULTADOS

En la tabla N° 1 se compara la información general de los pacientes, en cuanto a las variables intervinientes. En este sentido se comparan los promedios de edad y las frecuencias de antecedente familiar de SD de Down, enfermedades endocrino metabólicas y alteraciones de la somatometría; sin verificar diferencias significativas respecto a estas características entre los pacientes de uno u otro grupo de estudio.

En la tabla N° 2 se pone en evidencia la comparación de ambas estrategias terapéuticas y al ordenar la efectividad de la progesterona micronizada respecto a la del 17 caproato de dihidroxiprogesterona se encuentra una ventaja expresada por un riesgo relativo de 1.34. Este valor denota un incremento significativo para el riesgo de la neoplasia en estudio; siendo el valor alcanzado suficiente para poder afirmar que la progesterona micronizada es más efectiva que el 17 caproato de dihidroxiprogesterona.

DISCUSIÓN

Se han elaborado diversas fórmulas de progestinas con el fin de aumentar sus niveles plasmáticos y sus efectos progestogénicos, así mismo su capacidad de absorción depende de la variabilidad de absorción, el aclaramiento y la distribución del tejido graso de cada persona⁽²⁷⁾. También existen progestágenos sintéticos que se administran vía intramuscular como el caproato 17 hidroxiprogesterona que no requiere metabolización hepática, tiene una mayor biodisponibilidad, mayor tiempo de vida media, mayor concentración plasmática sostenida y por periodos más largo que la administrada vía vaginal.⁽²⁹⁾ Otros estudios consideran que su administración no genera alteraciones y se considera adecuado para las mujeres con aborto involuntario, ya que no tiene efectos androgénicos ni estrogénicos sobre el feto, ni altera la transformación secretora normal del endometrio^(31, 32, 33).

Respecto a las variables intervinientes, se compara la información general de los pacientes. En este sentido se comparan los promedios de edad materna y paterna y las frecuencias de alteraciones cromosómicas, las enfermedades endocrino metabólicas y alteraciones de la somatometría; sin verificar diferencias significativas respecto a estas características entre los pacientes de uno u otro grupo de estudio. Estos hallazgos son coincidentes con lo descrito por Avendaño R. y Arévalo B. en el 2014⁽¹⁾, en Ecuador y Yassaee F. et al en el año 2014⁽³⁴⁾, en Irán, quienes tampoco registran diferencia respecto a las variables enfermedades endocrino metabólicas y alteraciones del estado nutricional entre los pacientes expuestos a uno u otro grupo de estudio.

Respecto al impacto se pone en evidencia la comparación de ambas estrategias terapéuticas y al ordenar la efectividad de la progesterona micronizada respecto a la del 17 caproato de dihidroxiprogesterona se encuentra una ventaja expresada por un riesgo relativo de 1.34. Este valor denota un incremento significativo para el riesgo de la neoplasia en estudio; siendo el valor alcanzado suficiente para poder afirmar que la progesterona micronizada es más efectiva que el 17 caproato de dihidroxiprogesterona.

En cuanto a los trabajos previos observados se puede considerar al estudio de Hayfaa A. et al que en el año 2011, en 471 pacientes que participaron en ensayos clínicos controlados aleatorios o cuasialeatorios que comparan progestágeno, encontraron que el uso de progestágenos disminuye la tasa de abortos espontáneos con un OR: 0.53; IC del 95%: 0,35 a 0,79 y $p < 0.05$.⁽¹¹⁾ Dentro de los antecedentes encontrados tenemos el estudio de Siriwan Chirachai T. y Pirita Supong T., quienes realizaron una revisión sistemática incluyendo tres estudios ensayos clínicos controlados aleatorizados contando con un total de 480 participantes, de las cuales 256 fueron tratadas con dihidroxiprogesterona y se encontró una reducción significativa de la tasa de aborto con un OR: 0,41; IC del 95%: 0,25 a 0,68 y $p = 0,0005$.⁽¹²⁾

Reconocemos lo descrito por Avendaño R. y Arévalo B. en el 2014, en Ecuador, quienes en 71 pacientes con diagnóstico de amenaza de aborto que tenían un análisis de progesterona sérica al momento del diagnóstico, de las cuales el 62% tenían niveles de progesterona por debajo de 15 ng/ml y la tasa de abortos fue mayor en comparación con las pacientes con niveles de progesterona > 15 ng/ml.⁽¹³⁾ Finalmente, reconocemos lo observado por Yassae F. et al en el año 2014, en Irán, quienes en un ensayo clínico aleatorizado con muestra de 60 pacientes encontraron que las gestantes que recibieron progesterona tuvieron un menor porcentaje de abortos espontáneos (20%) en comparación con las que no recibieron tratamiento (33.3%), contaron un $p_1 = 80\%$ y $p_2 = 50\%$ y el valor de $p < 0.05$.⁽¹⁴⁾

Se concluye que no se apreciaron diferencias significativas respecto a las variables edad paterna, edad materna, alteraciones cromosómicas, enfermedades endocrinometabólicas y estado nutricional entre los pacientes expuestos a uno u otra estrategia terapéutica. La frecuencia de aborto en pacientes expuestas a progesterona natural micronizada fue 22%; la frecuencia de aborto en pacientes expuestas a caproato 17 dihidroxiprogesterona fue 42%; la efectividad de progesterona natural micronizada es superior a la de caproato 17 dihidroxiprogesterona en el manejo de amenaza de aborto con un riesgo relativo de 1.34. Este riesgo fue significativo ($p < 0.05$).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chan K. et al. "A randomized double-blind controlled trial of the use of dydrogesterone in women with threatened miscarriage in the first trimester: study protocol for a randomized controlled trial." *Trials*. 2016; 17: 408.
2. González G. and Guzmán H. "Asociación entre niveles séricos de progesterona y embarazo en pacientes tratadas con técnicas de reproducción asistida." *Unidad de fertilidad del Country Conceptum: Universidad CES*. Bogotá, Junio del 2011.
3. Garcia B. et al. "Progesterona como factor pronóstico en amenazas de aborto." *Gaceta Médica Boliviana*. Agosto del 2009; 32(2): 11-16.
4. Gonzales S. "Pérdida Gestacional" *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. Costa Rica. 2016. 619: 309-3015.
5. Cipion M. et al. "Niveles hormonales en pacientes con amenaza de aborto en una unidad reproductiva." *Revista médica Dominicana*. Agosto del 2011. 72(2).
6. Szekeres-Bartho J. et al. "Role of progesterone and progestin therapy in threatened abortion and preterm labour." *Front Biosci*. Febrero de 2008. 13:1981-1990.
7. Tello S. and Vásquez O. "Determinación de progesterona en mujeres que presentan aborto o amenaza de aborto en el primer trimestre de embarazo." *Universidad de Cuenca*. Ecuador, 2013.
8. G. Saccone et al. "Vaginal progesterone vs intramuscular 17 x-hidroxy-pregesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singleton gestations" *Ultrasound Obst Gynecol* 2017; 49: 315-321.
9. Mohamad Z. et al. "Review on role of progestogen (dydrogesterone) in the prevention of gestational hypertension." *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. Abril del 2016; 27(2): 73-76
10. Ali A. et al. "Dydrogesterone support following assisted reproductive technique reduces the risk of pre-eclampsia." *Hormone molecular biology and clinical investigation*. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. Febrero del 2016; 27(3): 93-96.
11. Hayfa W. et al. "Progestágeno para el tratamiento de la amenaza de aborto espontáneo." *La Biblioteca Cochrane Plus*. 2007, vol. 3.
12. Ali A. et al. "Dydrogesterone support following assisted reproductive technique reduces the risk of pre-eclampsia." *Hormone molecular biology and clinical investigation*. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. Febrero del 2016; 27(3): 93-96.
13. Avendaño R, et al. "Niveles de progesterona y amenaza de aborto en pacientes que cursan el primer trimestre de gestación en el Hospital José Carrasco Arteaga" *Panorama Médico*. Setiembre del 2014.8 (2):20-25
14. Yassaee F. et al. "The effect of progesterone suppositories on threatened abortion: a randomized clinical trial." *Journal of reproduction & infertility*. Mayo del 2014. 15(3): 147-151.

TABLAS Y ANEXOS

Tabla N° 01. Características de los pacientes incluidos en el estudio en el Hospital Luis Albretch y Víctor Lazarte Echegaray periodo 2016 – 2018:

Variables intervinientes	Progesterona micronizada (n=60)	Caproato 17 dihidroxiprogestero (n=60)	RR (IC 95%)	Valor p
Edad:	28.6 +/-8.7	29.3 +/-9.1	NA	0.068
Antecedente familiar de SD Down	3(5%)	2 (3%)	RR : 1.52 (IC 95% 0.8 – 2.3)	0.092
Enfermedades endocrino metabólicas (Diabetes mellitus, hipotiroidismo, ovario poliquístico)	9(15%)	7(12%)	RR : 1.33 (IC 95% 0.6 – 1.8)	0.083
IMC < 18,4	3(6%)	2(4%)	RR : 1.59 (IC 95% 0.8 – 2.1)	0.085
IMC > 29.9	11(19%)	9(16%) 49(84%)	RR : 1.3 (IC 95% 0.7 – 1.9)	0.088

FUENTE:Hospital Luis Albretch - Víctor Lazarte Echegaray: Fichas de recolección de datos: 2016-2018.

Tabla N° 02: Efectividad de progesterona natural micronizada comparada con caproato 17 dihidroxiprogestero en el manejo de amenaza de aborto en el Hospital Luis Albretch y Víctor Lazarte Echegaray periodo 2016 – 2018.

Terapia farmacológica	Efectividad		
	Si	No	Total
Progesterona micronizada	47 (78%)	13 (22%)	60 (100%)
Caproato 17 dihidroxiprogestero	35 (58%)	25 (42%)	60 (100%)
Total	82	38	120

FUENTE:Hospital Luis Albretch - Víctor Lazarte Echegaray: Fichas de recolección de datos: 2016-2018.

Chi cuadrado: 5.9

p<0.05.

Riesgo relativo: 1.34

Intervalo de confianza al 95%: (1.22 –1.94)

En cuanto a la efectividad de la progesterona respecto al caproato en el tratamiento de la amenaza de aborto, se documenta superioridad para la progesterona con un riesgo relativo >1. Esta misma superioridad se expresa a nivel poblacional con un intervalo de confianza al 95% > 1 y, finalmente, expresa significancia de esta tendencia al verificar que la influencia del azar, es decir el valor de p, es inferior al 5%.