

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**EFFECTIVIDAD EN AMENAZA DE ABORTO DE PROGESTERONA
NATURAL MICRONIZADA COMPARADO CON CAPROATO 17
DIHIDROXIPROGESTERONA**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR

FERRER BURGOS, KATHERINE GARLEY

ASESOR

DR. TRESIERRA AYALA, MIGUEL ANGEL

CO - ASESOR:

DR. HERRERA GUTÉRREZ, CÉSAR

TRUJILLO – PERÚ

2019

**EFFECTIVIDAD EN AMENAZA DE ABORTO DE PROGESTERONA
NATURAL MICRONIZADA COMPARADO CON CAPROATO 17
DIHIDROXIPROGESTERONA**

MIEMBROS DEL JURADO

**DR. ALCÁNTARA ASCÓN RENÉ
PRESIDENTE**

**DR. ALARCÓN GUTIERREZ CHRISTIAN
SECRETARIO**

**DR. CHAMAN CASTILLO JOSE
VOCAL**

27 de Marzo del 2019

DR. TRESIERRA AYALA MIGUEL ANGEL

ASESOR

DEDICATORIA

A Dios por haberme permitido llegar hasta aquí y por ser mi fortaleza en los momentos difíciles. Sentir su presencia a lo largo de mi vida ha permitido que vaya materializando cada objetivo trazado.

A mis amados padres Rafael Ferrer y Adriana Burgos, no me alcanzarán las palabras de agradecimiento por el apoyo incondicional y la confianza en mí a pesar de todo, así como cada consejo que supo marcarme y me permitió seguir en este camino, definitivamente este logro es todo suyo, los amo inmensamente.

Al Dr. Jugo un maestro en toda la extensión de la palabra, le estaré eternamente agradecida por haber aceptado ser parte en este proyecto y por haberme dado su respaldo en todo momento, un abrazo hasta el cielo.

A cada miembro de mi familia, por sus constantes muestras de cariño, sus ánimos, consejos y buenos deseos a lo largo de esta carrera. **A mis amigos de siempre y aquellos que la medicina me supo regalar**, es gratificante tenerlos a mi lado compartiendo estos momentos de alegría.

AGRADECIMIENTOS

A los Doctores de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego por su consideración y el aporte de sus valiosos conocimientos que contribuyeron a mi formación profesional.

A mi asesor y coasesor por haber aceptado ser mi guía en la culminación de esta tesis, aconsejándome y apoyándome para poder obtener el resultado que hoy se encuentra materializado, mi más sincero agradecimiento, así como al Dr. Caballero J. por toda la ayuda que me brindó.

A mis amigos que estuvieron siempre ahí, ayudándome a la resolución de mis dudas y darme ánimos para continuar. Así como a todos mis familiares por el amor y la confianza dada, por estar presentes siempre que los necesité.

Al Director del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta y al personal de archivo por haber permitido y colaborado activamente en la realización del presente trabajo en dicha institución.

INDICE

CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
INTRODUCCION.....	9
MATERIAL Y METODO.....	19
RESULTADOS.....	28
DISCUSION.....	36
CONCLUSIONES.....	39
RECOMENDACIONES.....	40
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	41
ANEXOS.....	46

RESUMEN

Objetivo: Comparar la terapia con progesterona natural micronizada respecto a caproato 17 dihidroxiprogesterona en el manejo de amenaza de aborto.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio de cohorte histórica. Se incluyeron a 120 pacientes con amenaza de aborto, los cuales se dividieron en 2 grupos: pacientes expuestas a progesterona micronizada y pacientes expuestas a caproato 17 dihidroxiprogesterona; aplicándose el riesgo relativo, y la prueba estadística chi cuadrado.

Resultados: 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 RR= 1.34 ($p < 0.05$).

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.*

ABSTRACT

Objective: To compare the therapy with micronized natural progesterone with caproate 17 dihydroxyprogesterone in the management of threatened abortion.

Material and methods: A historical cohort study. 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: 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 RR=1.34 ($p < 0.05$).

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.

I. INTRODUCCIÓN

El embarazo es un estado fisiológico en el cual ocurren cambios metabólicos, endocrinos y bioquímicos necesarios para permitir el desarrollo y nacimiento de un nuevo ser, manteniendo de este modo la reproducción humana (1). En el transcurso del embarazo, una de las complicaciones más frecuentes es la amenaza de aborto, terminando en más del 40% de los casos con la muerte del embrión, causando así un impacto negativo en la salud física y emocional de la madre (2,3).

La amenaza de aborto es la complicación más frecuente durante la primera mitad del embarazo y es importante no solo por el peligro que conlleva a la muerte del embrión sino también porque predispone a complicaciones maternas tardías. Su incidencia es cada vez más alta a nivel mundial y local, estimándose un valor entre el 20 al 25% del total de gestaciones (4). En un estudio realizado en Iquitos, Perú se encontró que esta incidencia varía entre el 10 y 30 % total de gestaciones (5).

El diagnóstico de amenaza de aborto representa un estado de alto riesgo de pérdida espontánea del producto antes de las 23 semanas de gestación (6) y se diagnostica ante la aparición de ginecorragia a través del orificio cervical cerrado y/o la identificación de un hematoma subcorionico mediante pruebas ecográficas (7). Hoy en día estas pruebas ecográficas permiten realizar un mejor y más rápido diagnóstico y por lo tanto dar un tratamiento oportuno. En el Perú según la guía de práctica clínica de atención para emergencias

obstétricas para el código O03.4 está protocolizado en los hospitales de EsSalud y Minsa, realizar una ecografía a todas las gestantes que acudan por ginecorragia en la primera mitad del embarazo para determinar la viabilidad, localización de la placenta, y presencia o ausencia de un hematoma sub-coriónico, el cual se evidencia como una zona hipoecoica o anecoica en forma de media luna cerca al saco gestacional (8, 9).

Diversos estudios han identificado factores que incrementan el riesgo de padecer esta complicación entre ellos tenemos la edad materna >35 años, edad paterna > 40 años, hipotiroidismo y abortos recurrentes también existen otros factores modificables como la obesidad materna, ingesta elevada de cafeína, consumo de alcohol y/o drogas, exposición a humo de cigarro (10,11).

La Organización Mundial de la Salud (12), en el año 2009, publicó que la terapia con progestágenos no debe incluirse en su tratamiento, pero sugiere la confirmación de estos resultados; lo que lleva a que existan en el medio local diversos protocolos en los hospitales de salud pública para esta condición médica. Esta discordancia plantea la búsqueda de resultados basados en la evidencia para esta frecuente complicación del embarazo (13, 14).

Antes de la ovulación los niveles de progesterona son bajos y su producción está a cargo de las células de la teca, luego de la expulsión del óvulo, el folículo se convierte en el cuerpo lúteo aumentando sustancialmente los

niveles de progesterona sérica. El cuerpo lúteo que está conformado por células de la teca y la granulosa, se encarga de la producción de progesterona en las primeras 7 semanas de gestación, comprobando así fisiológicamente que los niveles adecuados de progesterona son esenciales para el mantenimiento del embarazo. Luego de las 7 semanas los niveles de dicha hormona se mantienen gracias a la placenta, que asume esta función (10, 15, 16).

La progesterona es esencial en el proceso de reproducción, sobre todo después de la ovulación (15, 17), 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. 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 que inhibe a los linfocitos Th1, además estimula a los linfocitos Th2 que ejercen su efecto protector; de esta forma se establece un equilibrio para proteger a la madre de infecciones y tumores y, al mismo tiempo, prevenir un ataque inmunológico hacia el feto semi-alogénico (18, 19), también induce cambios en el endometrio secretor; que es esencial para una implantación exitosa del embrión, y suprime las contracciones uterinas (20, 21).

Más del 80% de los abortos espontáneos ocurren hasta las 12 semanas de gestación, a partir de esa fecha la tasa disminuye rápidamente. (22, 23, 24).

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 9 a 10 semana de gestación, vuelve a los niveles de línea de base, indicando que la placenta tiene poca actividad para producirla (10, 15, 25). Se ha visto que el 25- 40 % de estas pacientes tienen niveles bajos de progesterona (18).

Por lo descrito anteriormente y conociendo la fisiopatología de la amenaza de aborto es necesario estimar y cuantificar la deficiencia hormonal de progesterona como una etiología importante en la génesis de dicha complicación, sustentando así el uso de progestágenos (1, 26).

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. Cuando se administra progesterona vía intravaginal, esta no requiere metabolización hepática, dando mayor biodisponibilidad, mayor concentración a nivel endometrial, menor concentración a nivel sérico que progesteronas por vía intramuscular, los valores máximos observados fueron a las 3 horas y la concentración plasmática regresa a valores iniciales hasta después de las 24 horas luego de su administración. (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)

Existe evidencia que caproato 17 hidroxiprogesterona atraviesa la placenta, donde es retenida y biotransformada a un metabolito mayor que es lipofílico, y puede ser detectado en el tejido placentario, la circulación materna y fetal. (27) La FDA y otro estudio no recomienda la administración de este tipo de progesterona porque encontró que tiene más efectos maternos adversos que otras presentaciones (28, 29). También se asocian complicaciones como el riesgo de parto prematuro, mayor ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales, Síndrome de distrés respiratorio (ya sea taquipnea transitoria neonatal o grave), displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular (Grado 3 o 4), enterocolitis necrotizante grave. (30)

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. Las dosis habituales sugeridas son las más bajas para evitar sus efectos secundarios (31, 32, 33).

Hayfa A. y col. (13) En el año 2011, realizaron un metaanálisis del Grupo Cochrane que contó con 471 pacientes, teniendo como objetivo determinar la

eficacia y seguridad de los progestágenos en el tratamiento de la amenaza de aborto espontáneo. Se realizó una búsqueda bibliográfica y se incluyó a todos los ensayos clínicos controlados aleatorios o cuasialeatorios que comparan progestágeno con placebo, luego del análisis 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 $p < 0.05$. Llegando a la conclusión que el uso de progestágenos es efectivo en el tratamiento de la amenaza de aborto espontáneo, sin pruebas de un aumento en las tasas de hipertensión inducida por el embarazo o de hemorragias antes del parto como efectos perjudiciales para la madre, ni de un aumento en la aparición de anomalías congénitas en el recién nacido.

En el mismo año, Siriwan Chirachai T. y Pirita Supong T. (33), realizaron una revisión sistemática de la base de datos de las revistas Pubmed, Scopus, Ovid y Science, con el objetivo de evaluar los beneficios y los efectos adversos de la dihidroxiprogesterona por vía oral en gestantes con amenaza de aborto. Para el estudio se seleccionaron tres estudios ensayos clínicos controlados aleatorizados contando con un total de 480 participantes, de las cuales 256 fueron tratadas con dihidroxiprogesterona a dosis de 20 y 40 mg al día y 224 no recibieron tratamiento o placebo, encontrando una reducción significativa de la tasa de aborto con un OR: 0,41; IC del 95%: 0,25 a 0,68 y $p = 0,0005$. El estudio determinó que no hay datos suficientes sobre el efecto de la dihidroxiprogesterona en la amenaza de aborto, ya que el resultado que se obtuvo al reunir tres estudios fue de mala calidad metodológica y por lo

tanto se debe tener cuidado al interpretar los resultados, aunque parece indicar algunos efectos beneficiosos.

Tello E. y Vásquez M. (20), en el año 2013, en Ecuador, realizaron un estudio descriptivo con el objetivo de determinar los niveles de progesterona en pacientes con aborto espontáneo y amenaza de aborto en el primer trimestre de embarazo mediante el método de quimioluminiscencia. En el estudio participaron 51 pacientes, de las cuales 25 presentaron un diagnóstico de amenaza de aborto (Grupo A), 15 aborto espontáneo (Grupo B) y además se trabajó con 11 pacientes que cursaban un embarazo normal (Grupo C). Se encontró que en los grupos A y B la prevalencia de progesterona sérica inferior a 9 ng/ml fue de 45,09%, mientras que en el grupo C todas las pacientes tuvieron valores de progesterona sérica mayor a 9ng/ml. Se consideraron las diferencias estadísticamente significativas, entre los grupos de estudio, con un valor de $p < 0,05$. El estudio concluyó que la deficiencia de progesterona está presente en casi el 50% de las pacientes con amenaza de aborto y con aborto espontáneo, siendo esta una causa probable de las complicaciones mencionadas.

Posteriormente, Avendaño R. y col (1) en el 2014, en Ecuador, realizaron un estudio descriptivo, parecido al anterior, con el objetivo de demostrar la relación entre los niveles séricos de progesterona y amenaza de aborto antes de las 12 semanas de gestación. En el estudio participaron 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. El estudio concluyó que los niveles de progesterona de la madre son directamente proporcionales a la aparición de amenaza de aborto.

Un estudio realizado por Yassaee F. y col. (34), en el año 2014, en Irán en un ensayo clínico aleatorizado con muestra de 60 pacientes que tuvo como objetivo demostrar el efecto de la progesterona en el tratamiento de amenaza de aborto, para lo cual dividieron a los participantes en dos grupos de 30 cada uno (casos y controles). 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 $p<0.05$. El estudio llegó a la conclusión que el tratamiento con progesterona si disminuye la tasa de abortos independientemente de la edad gestacional.

Con el presente estudio se busca aportar conocimiento sobre el tratamiento a seguir en las pacientes con amenaza de aborto ya que no existen medidas terapéuticas bien establecidas para controlar este estado cada vez más frecuente no solo a nivel nacional, sino también local. Esto probablemente se debe a la falta de estudios locales y escasez de investigación extranjera sobre la terapia con progesterona, ya que esta es más utilizada en países subdesarrollados.

Al comparar los tratamientos en nuestro medio podemos darnos cuenta que en hospitales de EsSalud se siguen diferentes protocolos para la amenaza de aborto, en un hospital utilizan progestágeno vía oral, vaginal o intramuscular, sin embargo en la guía práctica clínica de EsSalud no se mantiene una actitud expectante, y considerando la gran cantidad de pacientes que acuden, se cree que es de suma importancia buscar cual es el mejor tratamiento y cuente con una mejor validación.

1.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA:

¿Es más efectiva en la amenaza de aborto la terapia con progesterona natural micronizada en comparación con caproato 17 dihidroxiprogesterona?

1.2. OBJETIVOS:

- Establecer la frecuencia de aborto en pacientes que recibieron caproato 17 dihidroxiprogesterona para terapia de amenaza de aborto.
- Precisar la frecuencia de aborto en pacientes que recibieron progesterona natural micronizada como terapia para amenaza de aborto.
- Determinar si la progesterona natural micronizada es más efectiva que el caproato 17 dihidroxiprogesterona en el tratamiento para la amenaza de aborto.

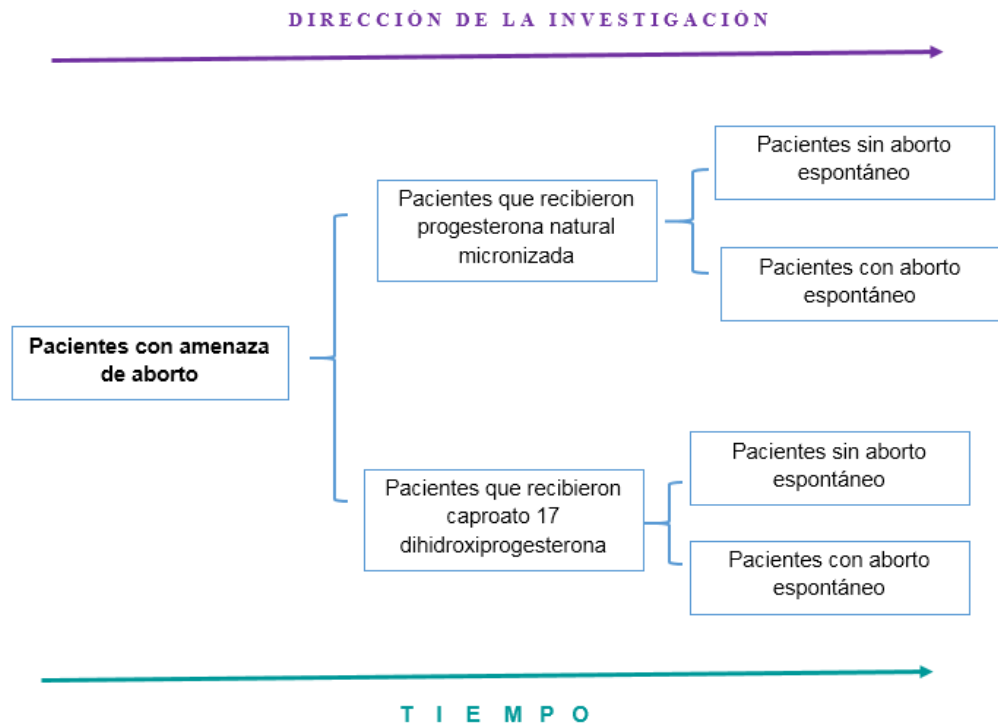
1.3. HIPÓTESIS:

H0: La terapia en la amenaza de aborto con caproato 17 dihidroxiprogesterona es más efectiva que con progesterona natural micronizada.

H1: La terapia en la amenaza de aborto con progesterona natural micronizada es más efectiva que con caproato 17 dihidroxiprogesterona.

II. MATERIAL Y MÉTODO:

2.1 Tipo de Estudio: Cohorte Retrospectivo Analítico Observacional



2.2 Población y muestreo

Población:

- Gestantes con amenaza de aborto de la ciudad de Trujillo, atendidas en el Hospital Luis Albretch y Víctor Lazarte Echegaray, que cumplieron los criterios de selección.

Criterios de selección:

A) Criterios de inclusión para grupo que recibió progestágenos vía intramuscular:

- Paciente que recibió en el hospital Luis Albretch una dosis de caproato 17 hidroxiprogesterona de 250 mg IM.
- Gestantes con edad entre 14 y 40 años
- Pacientes que cumplen el cronograma de control prenatal hasta la semana 23 como mínimo.

B) Criterios de inclusión para grupo que recibió progestágenos vía intravaginal:

- Paciente que recibió en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray 1 dosis de progesterona natural micronizada 200 mg IV al día por 1 semana.

- Gestantes con edad entre 14 y 40 años
- Pacientes que cumplen el cronograma de control prenatal hasta la semana 23 como mínimo.

C) Criterios de Exclusión para ambos grupos:

- Abortadora habitual.
- Con alteraciones anatómicas uterinas.
- Infección del tracto urinario no tratadas.
- Con VIH y cáncer.
- Historia clínica incompleta y/o ilegible.

Muestra:

Unidad de análisis: Historias clínica

Unidad de muestreo: Pacientes con diagnóstico de amenaza de aborto que acudieron a los hospitales de EsSalud Luis Albretch que en total fueron 60 y Víctor Lazarte Echeagaray que en total fueron 60.

Tamaño muestral: Se utilizó el programa Epidat 3.1 para estudios cohorte obteniendo una muestra 60 participantes para cada grupo, siendo en total 120 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:

Riesgo en expuestos: 6,52 000 % (35)

Riesgo en no expuestos: 25,000 % (30)

Riesgo relativo a detectar: 2,61

Razón de no expuestos/expuesto: 1, 00

Nivel de confianza: 95%

Resultados: Potencia al 80% = expuestos 60, no expuestos 60, Total: 120.

2.3 Definición Operacional de Variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	FORMA REGISTRO
VARIABLE DEPENDIENTE				
Efectividad en amenaza de Aborto	Cualitativa	Nominal	Se considerará efectividad en amenaza de aborto a la continuidad de la gestación más allá de las 23 semanas.	Presencia/ausencia
VARIABLE INDEPENDIENTE				
Terapia con progesterona natural micronizada	Cualitativa	Nominal	Administración de progesterona natural micronizada 200 mg al día por una semana, vía de administración: intravaginal.	Recibió/ No recibió

Terapia con caproato 17 dihidroxiprogesterona	Cualitativa	Nominal	Administración de dosis única de caproato 17 dihidroxiprogesterona de 250mg, vía de administración: intramuscular. (28)	Recibió/ No recibió
COVARIABLES				
Edad de progenitores	Cuantitativa	Discreta	Madre: años cumplidos entre 14-40 años Padre: años cumplidos	Años cumplidos
Enfermedades endocrino-metabólicas	Cualitativa	Nominal	Diabetes mellitus, síndrome de ovario poliquístico, hipotiroidismo(38)	Presente/ Ausente

2.4 PROCEDIMIENTO Y TECNICAS:

- Se solicitó una constancia de inscripción de tesis en la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, la cual se adjuntó.
- Se solicitó el permiso para el acceso de las historias clínicas del servicio de Ginecoobstetricia al director ejecutivo y jefe del servicio de los Hospitales Luis Albretch y del Hospital Víctor Lazarte EcheGARAY de la ciudad de Trujillo
- Luego de obtener el permiso solicitado, nos dirigimos al departamento de estadística de cada hospital, donde se identificó y seleccionó las historias clínicas de gestantes con diagnóstico de amenaza de aborto.
- En el hospital Luis Albretch se escogieron las historias de pacientes que recibieron una dosis de caproato 17 hidroxiprogesterona de 250 mg IM y en el hospital Víctor Lazarte EcheGARAY las historias de las pacientes que recibieron progesterona natural micronizada 200 mg intravaginal, con edad entre 14 y 40 años y que cuenten con cronograma de control prenatal hasta la semana 23 como mínimo.
- Se seleccionaron las historias clínicas hasta completar el total de la muestra.
- Los datos fueron recolectados en una hoja diseñada para tal fin (Anexo 1)

- 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.

2.5. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS:

Estadística descriptiva

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.

Estadística analítica

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 ($p < 0.05$).

Para la comparación de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de T-student. Se aceptó la hipótesis de trabajo si el valor de p obtenido es menor de 0.05 ($p < 0.05$).

2.6. 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.

El artículo 42 del código de ética y deontología del colegio médico nos indica que se debe respetar la normativa internacional y nacional que regula la investigación con seres humanos tales como la Declaración de Helsinki.

Por ello que se tomó el principio de privacidad y confidencialidad promulgado por la Declaración de Helsinki, porque no se utilizaron o mostraron los nombres del paciente. Se consideró el principio de costos y beneficios, promulgado por el mismo ya que el objetivo de la investigación es encontrar un beneficio para la comunidad. Se tomó también el principio de derecho a la información veraz y completa, ya que las personas que lean la publicación tienen derecho a conocer los objetivos, métodos y todos los procedimientos que involucren nuestra investigación, y es nuestro deber ofrecerles toda la información que requieran.

Los datos recolectados que contengan información personal de los encuestados, serán de carácter confidencial y privado para disminuir el

riesgo de cualquier daño que pudiera ocurrir al manipularse esta información, la misma a la que sólo tendrá acceso el personal investigador designado, cumpliendo con el principio de beneficencia. Además la investigación no presentó riesgos atribuibles para la gestante, ya no que no habrá intervención biológica, fisiológica ni social directamente por el investigador.

De acuerdo al artículo 46 de la ley general de salud se presentó la información obtenida de la investigación independientemente de los resultados, sin incurrir en la falsificación ni plagio.

IV.- RESULTADOS:

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 dihidroxiprogesterona (n=60)	RR (IC 95%)	Valor p
Edad paterna	39.3 +/-19.1	41.3 ± 18.3	NA	0.076
Edad materna	28.6 +/-8.7	29.3 +/-9.1	NA	0.068
Enfermedades endocrino metabólicas:				
▪ Si	9(15%)	7(12%) 53(88%)	RR : 1.33 (IC 95% 0.6 – 1.8)	0.083
▪ No	51(85%)			

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

Tabla N° 02: Frecuencia de aborto en pacientes con progesterona natural micronizada en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo 2016 – 2018:

Progesterona micronizada	Aborto		Total
	Si	No	
Si	13 (22%)	47 (78%)	60 (100%)

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

La frecuencia de aborto en pacientes expuestas a progesterona natural micronizada fue de 13/60 = 22%.

Gráfico N° 01: Frecuencia de aborto en pacientes con progesterona natural micronizada en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo 2016 – 2018:

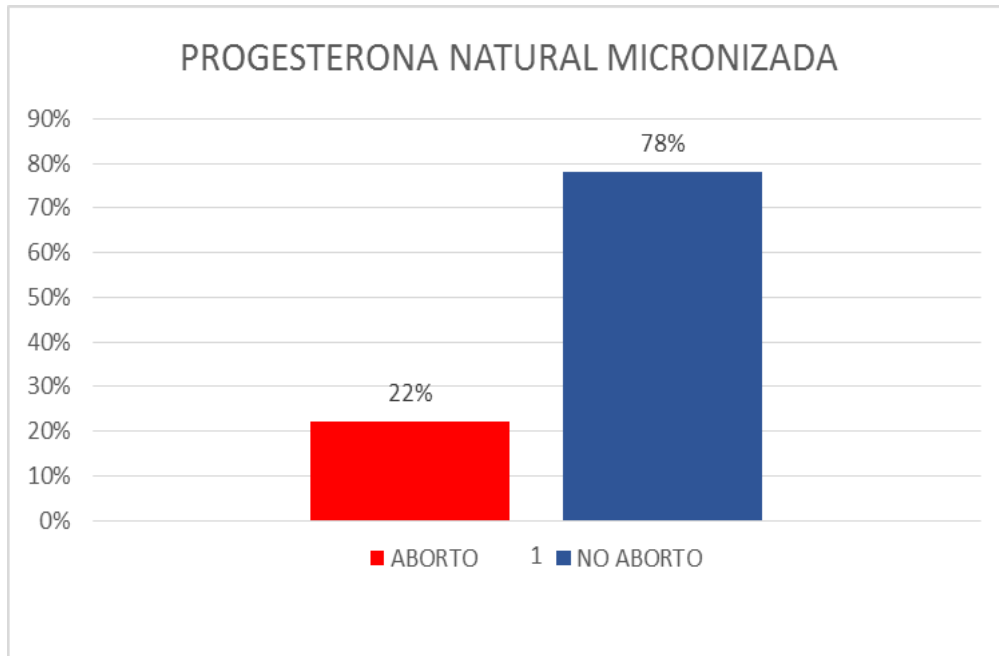


Tabla N° 03: Frecuencia de aborto en pacientes con caproato 17 dihidroxiprogesterona en el Hospital Luis Albretch periodo 2016 – 2018:

Caproato dihidroxiprogesterona	Aborto		Total
	Si	No	
Si	25 (42%)	35 (58%)	60 (100%)

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

La frecuencia de aborto en pacientes expuestas a caproato 17 dihidroxiprogesterona fue de $25/60 = 42\%$.

Gráfico N° 02: Frecuencia de aborto en pacientes con caproato 17 dihidroxiprogesterona en el Hospital Luis Albretch periodo 2016 – 2018:

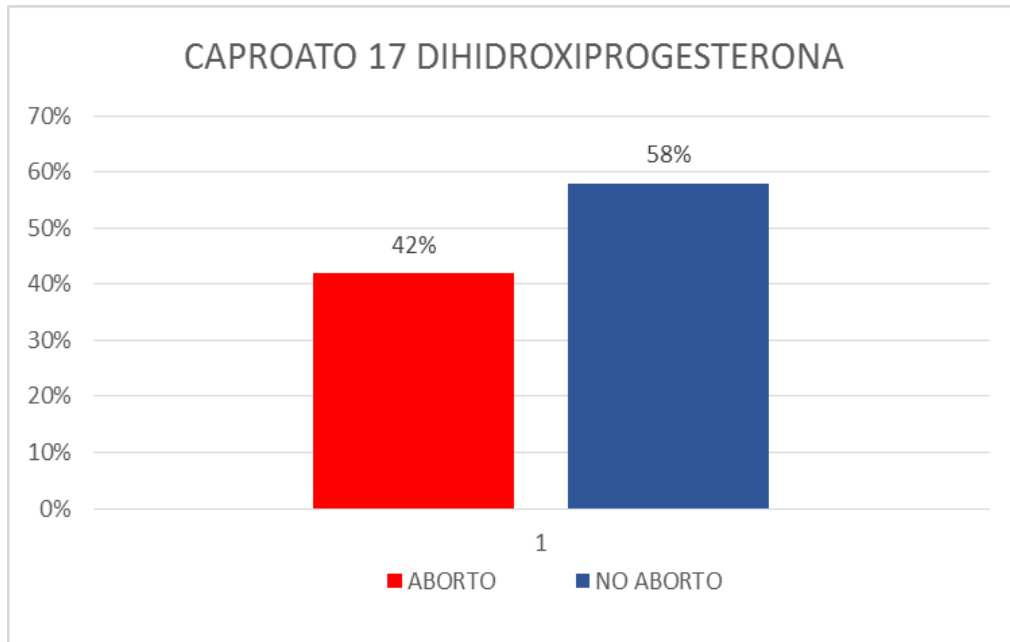


Tabla N° 04: Efectividad de progesterona natural micronizada comparada con caproato 17 dihidroxiprogestero en el manejo de amenaza de aborto en el Hospital Luis Albretch y Víctor Lazarte Echegaray periodo 2016 – 2018:

Terapia farmacológica	Efectividad		Total
	Si	No	
Progesterona micronizada	47 (78%)	13 (22%)	60 (100%)
Caproato 17 dihidroxiprogestero	17 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

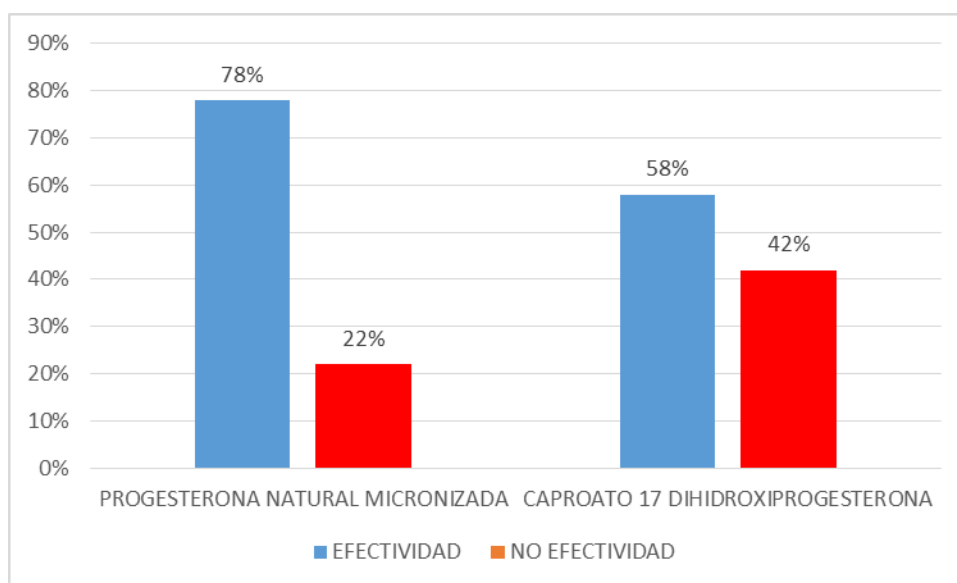
p<0.05.

Riesgo relativo: 1.34

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

Respecto a la efectividad de la progesterona respecto al caproato en el tratamiento de amenaza de aborto; se documenta superioridad para la progesterona con un riesgo relativo >1 ; expresa esta misma superioridad 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%.

Gráfico N° 03: Efectividad de progesterona natural micronizada comparada con caproato 17 dihidroxiprogesterona en el manejo de amenaza de aborto en el Hospital Luis Albretch y Víctor Lazarte Echegaray periodo 2016 – 2018:



La efectividad de la progesterona micronizada en el tratamiento de amenaza de aborto fue de 78% y la de caproato 17 dihidroxiprogesterona fue de 58%

V.- 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).

En la Tabla N° 1 se compara información general de los pacientes, en cuanto a las variables intervinientes en tal sentido comparan los promedio de edad materna y paterna, y las frecuencias de enfermedades endocrino metabólicas; 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. (1) en el 2014, en Ecuador y Yassae F. y col. (34) en el año 2014, en Irán; quienes tampoco

registran diferencia respecto a las variables enfermedades endocrinas metabólicas y alteraciones del estado nutricional entre los pacientes expuestos a uno u otro grupo de estudio.

En la Tabla 2 se describe el desempeño de la aplicación de progesterona micronizada expresada como el porcentaje del desenlace adverso representado por la frecuencia de aborto en pacientes expuestas a esta estrategia terapéutica el cual fue de 22%. En la Tabla 3 se precisa lo mismo pero en el grupo de pacientes con amenaza de aborto expuestas a caproato 17 dihidroxiprogesterona observando que el porcentaje del desenlace adverso en este grupo fue de 42%.

En cuanto a los trabajos previos observados se puede considerar al estudio de Hayfa A. y col. (13) En el año 2011, quienes 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 $p < 0.05$.

Dentro de los antecedentes encontrados tenemos el estudio de Siriwan Chirachai T. y Pirita Supong T. (33), 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

encontrando una reducción significativa de la tasa de aborto con un OR: 0,41; IC del 95%: 0,25 a 0,68 y $p = 0,0005$.

En la Tabla 4 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 en el estudio; siendo el valor alcanzado suficiente para poder afirmar que la progesterona micronizada es más efectiva que el 17 caproato de dihidroxiprogesterona.

Reconocemos lo descrito por Avendaño R. y Arévalo B. (1) 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.

Finalmente reconocemos lo observado por Yassaee F.(34) 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 $p<0.05$.

IV. CONCLUSIONES

1.-La frecuencia de aborto en pacientes expuestas a progesterona natural micronizada fue 22%.

2.-La frecuencia de aborto en pacientes expuestas a caproato 17 dihidroxiprogesteroa fue 42%.

3.-La progesterona micronizada es más efectiva que el caproato 17 dihidroxiprogesteroa en la terapia para amenaza de aborto

VI. RECOMENDACIONES

1.- La superioridad de la progesterona micronizada respecto al desempeño de la caproato 17 dihidroxiprogesteroa observada en esta investigación debería ser tomada en cuenta al momento de planificar el protocolo de manejo intrahospitalario en esta población de gestantes.

2.- Es imprescindible desarrollar nuevos estudios con la finalidad de corroborar nuestros hallazgos tomando en cuenta un contexto poblacional más numeroso para de este modo poder extrapolar nuestros hallazgos al ámbito local y nacional.

3.- Es pertinente valorar otros desenlaces de interés al momento de comparar los fármacos evaluados en esta investigación además de la efectividad, como por ejemplo la aparición de complicaciones y el costo beneficio para tener una idea integral de su alcance terapéutico.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Avendaño R, y col. 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
2. Arévalo J. Niveles de progesterona en las pacientes con amenaza de aborto en comparación con las pacientes con embarazo normal. Universidad de Cuenca. Ecuador 2016. 58
3. Beigi A., et al. Comparison of Risk of Preterm Labor between Vaginal Progesterone and 17-Alpha-Hydroxy-Progesterone Caproate in Women with Threatened Abortion: A Randomized Clinical Trial. International Journal of Fertility and Sterility. Setiembre del 2016; 10(2): 162-168.
4. González R. Amenaza de aborto. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. Costa Rica 2011. 599: 495-498.
5. Urrutia G. Amenaza de aborto y resultados neonatales adversos. Universidad de la Amazonía peruana. Iquitos, Perú 2015.
http://repositorio.unapiquitos.edu.pe/bitstream/handle/UNAP/3789/Valeria_Tesis_Titulo_2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y
6. Ahmed S. et al. Pregnancy outcome in women with threatened miscarriage: a year study. Materia socio-médica. Marzo del 2012. 24(1): 26-28.
7. Şükür Y. et al. The effects of subchorionic hematoma on pregnancy outcome in patients with threatened abortion. Journal of the Turkish German Gynecological Association. Octubre del 2014. 15:239-42.

8. Guía práctica clínica para la atención de emergencias obstétricas según nivel de capacidad resolutoria. Pag 29- 21. 2007
9. Costantino M. et al. Resolution of subchorionic hematoma and symptoms of threatened miscarriage using vaginal alpha lipoic acid or progesterone: clinical evidences. European review for medical and pharmacological sciences. 2016; 20: 1656-1663.
10. López B., Miranda V. A. Amenaza de aborto. Hospital beneficencia española de Puebla. México 2014.
11. Calvo B. y col. Aborto Recurrente de Etiología Autoinmune. Rev. Méd. Risaralda, Setiembre del 2014; 20(2):107-113
12. Thach TS. Progestágenos para prevenir el aborto espontáneo: Comentario de la BSR. La Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS; Ginebra: Organización Mundial de la Salud. Febrero del 2009.
13. Hayfa W. y col Progestágeno para el tratamiento de la amenaza de aborto espontáneo. La Biblioteca Cochrane Plus. 2007, vol. 3.
14. 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.
15. 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.

16. Garcia B. y col. Progesterona como factor pronóstico en amenazas de aborto. *Gaceta Médica Boliviana*. Agosto del 2009; 32(2): 11-16.
17. Gonzales S. Pérdida Gestacional. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. Costa Rica. 2016. 619: 309-3015.
18. Cipion M. y col. Niveles hormonales en pacientes con amenaza de aborto en una unidad reproductiva. *Revista médica Dominicana*. Agosto del 2011. 72(2).
19. 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.
20. 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.
21. Di Renzo G. et al. Progesterone in normal and pathological pregnancy. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. Julio del 2016; 27(1): 35-48.
22. Dante G. et al. Use of progestagens during early pregnancy. *Facts, Views & Vision in ObGyn*. Italia 2013. 5(1): 66-71.
23. Trayanov I. and Dimitrakova E. Doppler Velocimetry Of The Uterine Arteries: An Early Screening Test For Miscarriage. *Prilozi* 2016; 0007.
24. Viesca E. and Iturriaga A. Empleo y dosificación de hormonas en la amenaza de aborto. *Ginecol Obstet Mex*. Agosto del 2007; 75(8): 488-95.

25. Kumar P. et al. Hormones in pregnancy. Nigerian Medical Journal. Diciembre del 2012. 53(4): 179-183.
26. Ayub, Maria, et al. Effective role of progesterone with proven evidence in threaten abortion at public healthcare sectors. JMR. 2015; 1(4): 115-117.
27. Orizaba B. Farmacocinética de la progesterona. Revista del Hospital Juárez de México. 2013; 80(1): 59-66.
28. López C. y col. Progesterona en la prevención de la prematuridad. Hospital universitario virgen de las nieves. España 2012
29. Schindler A. Progestogens for treatment and prevention of pregnancy disorders. Hormone molecular biology and clinical investigation. Diciembre del 2010; 3(3): 453-460.
30. 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.
31. Mohamad Z. et al. Review on role of progestogen (dyhydrogesterone) in the prevention of gestational hypertension. Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation. Abril del 2016; 27(2): 73–76
32. 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.

33. Siriwachirachai T. and Piriyaupong T. Effect of Dydrogesterone on Treatment of Threatened Miscarriage: A Systematic Review and Meta-Analyses. Julio del 2011. 19: 97-104.
34. 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.
35. Abootaleb B. Comparison of risk of preterm Labor between vaginal progesterone and 17 alpha hidroxy progesterone caproate in women with threatened abortion: A randomized clinical trial. International Journal of fertility & sterility. Junio del 2016; 10(2): 162-168.
36. Manzur A. Aborto recurrente. Revista Médica Clínica Las Condes Enero del 2010; 21(3): 416-423.
37. Palomino J. y col. Edad materna y/o paterna como factor de riesgo genético en niños del Centro de Atención Materno Infantil de la Universidad de Pamplona (Caimiup) y el Instituto la Aurora de la Ciudad de Pamplona, Norte de Santander, Colombia. Bistua revista de la facultad de ciencias básicas. 2013.
38. Hijona J. Factores asociados al aborto espontáneo. Universidad de Granada. Diciembre del 2009; pp: 392.
39. Roks F. El gran libro de los gemelos. Editorial Medici. España 2016
40. Sayuri A. and Fujimori E. Estado nutricional y aumento de peso en la mujer embarazada. Rev Latino-Am Enfermagem. Junio del 2012; 20(3): 1-7.

10. ANEXOS:

ANEXO 1

“Efectividad en la amenaza de aborto de progesterona natural micronizada comparado con caproato 17 dihidroxiprogesterona”

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

I. DATOS DE GESTANTE:

- Edad:
- Tratamiento que recibió:
 - Prog micronizada ()
 - Caproato 17 –DH ()
 -

II. Antecedentes

- Edad del padre:
- Enfermedades endocrino-metabólicas:
 - Diabetes Mellitus ()
 - Síndrome de ovario poliquístico ()
 - Hipotiroidismo ()

III. Continuidad del embarazo:

- Si ()
- No ()