

Resúmenes de artículos publicados

Eficacia de los progestágenos en la prevención de parto pretérmino

Irene Mora
Sergi Cabré

Servicio de Obstetricia
y Ginecología
Hospital Sant Joan
de Déu
Universidad
de Barcelona

La progesterona es producida de forma espontánea y en grandes cantidades durante una gestación normal, su acción hormonal va a resultar de vital importancia para permitir alcanzar una gestación a término a través de la inhibición de la contractibilidad uterina. A suficientes niveles en el miometrio, la progesterona es capaz de bloquear el efecto oxitócico de prostaglandina F2a y de bloquear la estimulación alfa-adrenérgica de dicho miometrio, incrementando de esta manera la respuesta tocolítica beta-adrenérgica. Otros efectos de la progesterona que favorecen la inhibición de la contractibilidad uterina son la disminución en la concentración de receptores para oxitocina y la modificación de la organización ultraestructural del miometrio para inhibir la formación de gap junctions intercelulares capaces de propagar estímulos eléctricos y, por tanto, generar contracciones musculares coordinadas.

El potencial efecto tocolítico de la progesterona y su uso en la prevención del parto pretérmino surgió ya como teoría en los años sesenta. John Jonson, et al. publicaron en 1975 un estudio donde demostraban la eficacia de 17alfa Hidroxiprogesterona Caproato en la prevención de parto prematuro¹. El estudio se realizó sobre un grupo de 43 gestantes con alto riesgo de parto pretérmino definidas por presentar antecedentes de dos abortos espontáneos inmediatamente antes de la gestación actual, antecedente de dos o más partos pretérmino o bien combinación de ambos; se trata de un estudio randomizado y a doble ciego donde se asigna aleatoriamente tratamiento con 250 mg im semanales de 17alfa Hidroxiprogesterona Caproato versus placebo, administrados hasta la semana 37 o hasta el momento del parto. Del total de las 18 gestantes que recibieron 17alfa Hidroxiprogesterona a dosis semanales desde aproximadamente las 16 semanas de gestación no se registró ningún caso de parto pretérmino, mientras que la tasa de prematuridad en el grupo placebo fue del 44% (11/25).

Las conclusiones del estudio fueron que existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a la duración media de la gestación, con una duración media en el grupo que recibió 17alfa Hidroxiprogesterona Caproato de 38.6 ± 1.4 sem y una duración media en el grupo placebo de 35.2 ± 6.2 sem sin que existieran diferencias entre las características de los grupos. Se hallaron además diferencias significativas a favor del grupo progesterona en cuanto al peso medio al nacimiento (2836 ± 412 g vs. 2361 ± 1050 g) y en la tasa de mortalidad perinatal, siendo de 270/1000 en el grupo placebo sin que existiera ningún caso de mortalidad en el grupo tratado. La principal limitación del estudio de Jonson fue el escaso número de participantes pero sin duda obtuvo conclusiones importantes que apoyaban el papel de la progesterona en la prevención del parto pretérmino.

Fuchs y Stakeman presentaron un estudio en 1960 que pretendía determinar la eficacia de la progesterona natural usada a dosis altas en el tratamiento de 126 gestantes con síntomas de amenaza de parto pretérmino². Se diseñó de nuevo un estudio randomizado y a doble ciego donde los resultados obtenidos concluían que no existían diferencias significativas en cuanto a número de partos pretérmino evitados entre aquellas gestantes tratadas con dosis altas de progesterona y aquellas que recibieron placebo. Csapo, en sus estudios sobre conejos, demostró que la progesterona sobre el útero gestante tenía un periodo de latencia de 12-24h para inhibir las contracciones inducidas por oxitocina y que este periodo de tiempo podría ser incluso superior en los humanos, este hecho se postuló como teoría para justificar la falta de eficacia de la progesterona una vez iniciados los síntomas.

Sin duda, ha sido la escuela francesa una de las más motivadas por estudiar la relación entre progesterona y parto pretérmino. Erny, et al. llevaron a cabo un

Correspondencia:
Hospital Sant Joan de Déu
Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues
Barcelona

estudio en la década de los ochenta cuyo objetivo era determinar la importancia de la progesterona en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino³.

La muestra incluía a 57 gestantes entre las 30 y 36 semanas ingresadas por presentar dinámica uterina y modificaciones cervicales, tras 30 minutos de control cardiotocográfico se les administraba una dosis de placebo o 400 mg de progesterona micronizada vo y se prolongaba el registro cardiotocográfico durante 1 hora más. A partir de este momento un primer grupo recibía ritodrine ev si persistía la dinámica y en un segundo grupo se establecía una pauta con 400 mg de progesterona cada 4-8 horas, siendo utilizados los beta-miméticos en caso de tocolisis insuficiente.

La frecuencia de contracciones disminuyó en el 42,8% de las gestantes que recibieron placebo y en el 75,8% de quienes recibieron 400 mg de progesterona. La frecuencia de contracciones media en el momento del ingreso de las 57 gestantes fue de 3.67/10 min y tras una hora de monitorización la media en la frecuencia fue de 2.91/10 min en las gestantes que recibieron placebo y de 1.93/10 min en quienes recibieron 400 mg de progesterona vo, siendo en estas últimas un descenso estadísticamente significativo. En el subgrupo en el que se estableció pauta tocolítica con progesterona usada a dosis altas, el parto fue retardado una media de 6,7 semanas.

Como justificación para el 42,8% de gestantes que experimentaron mejoría clínica a pesar de recibir una dosis de placebo, el reposo posee efecto tocolítico en aproximadamente un 50% de las gestantes con alto riesgo de parto pretérmino al disminuir la estimulación adrenérgica y la producción adrenal de glucocorticoides y dehidroepiandrosterona, hormonas cuya producción aumentan con el estrés y que inhiben la síntesis de progesterona en placenta y membranas fetales.

La segunda variable contemplada en este estudio fue la determinación de los niveles plasmáticos de progesterona y se trató de relacionar con la presencia de dinámica uterina. En el momento del ingreso los niveles plasmáticos medios fueron de 101.6 ng/ml, los cuales aumentaron significativamente hasta 152.19 ng/ml después de la dosis oral de progesterona y prácticamente se mantuvieron sin diferencias tras la dosis de placebo. Independientemente del tratamiento que recibieron, las 34 gestantes que experimentaron descenso de la dinámica presentaron en global un incremento en la media de progesterona plasmática de aproximadamente un 29% ($p < 0.05$) mientras que en las 23 gestantes con ausencia de mejoría en su dinámica hallaron un suave descenso

en los niveles medios que no resultaron significativos. Sin embargo, un 30% de las mujeres con mejoría clínica no presentó un aumento en sus niveles plasmáticos de progesterona y al contrario, el 35% de las que no tuvieron mejoría clínica mostraron un incremento en sus niveles de progesterona plasmática. La hipótesis establecida sería el hecho que las variaciones hormonales a nivel plasmático no determinan el mecanismo tocolítico y es más probable que la relación estradiol/progesterona a nivel de miometrio y membranas fetales sean un elemento más preciso en la respuesta clínica.

Hoy día, seguimos sin conocer con precisión cual es el papel que desempeña la progesterona durante el trabajo de parto. Algunos estudios realizados en los últimos 10 años nos acercan en parte a un mejor entendimiento de su mecanismo de acción. Mazor, *et al.* compararon los niveles plasmáticos y los niveles en líquido amniótico en gestantes con síntomas de amenaza de parto pretérmino⁴, sus resultados concluyeron que no existían diferencias estadísticamente significativas entre aquellas gestantes que presentaron parto pretérmino y aquellas que parieron a término en cuanto a niveles de progesterona en plasma ni en líquido amniótico. Sin embargo, las concentraciones de 17beta Estradiol tanto en plasma como en líquido amniótico fueron significativamente superiores en mujeres con parto pretérmino respecto a mujeres con parto a término (8 ng/ml vs. 3.5 ng/ml y 0.85 ng/ml vs 0.6 ng/ml respectivamente).

Otros trabajos van dirigidos a un nivel más local y pretenden determinar si el trabajo de parto va asociado a cambios en los receptores existentes en el miometrio. How, *et al.* hallaron que existía un descenso a nivel de receptores para progesterona en aquellas gestantes en trabajo de parto, independientemente de parto a término o pretérmino. Comparando los casos en que no existía trabajo de parto, la concentración de receptores para progesterona fue menor en las gestantes a término⁵.

Henderson, *et al.*, en un trabajo publicado más recientemente han establecido como objetivo el conocer que ocurre a nivel de la unión del receptor activado por la progesterona a su fragmento específico del DNA⁶. Para la investigación se obtuvieron membranas placentarias a partir de partos vaginales espontáneos y de cesáreas electivas, por encima y por debajo de las 37 semanas de edad gestacional. De nuevo se obtuvo un descenso en la unión del receptor de la progesterona a su fragmento de DNA en aquellas deciduas procedentes de trabajo de parto (media: 0.080) respecto a las deciduas con trabajo de parto inexistente (media: 0.748), resultando un

descenso en esta unión estadísticamente significativo. No existieron diferencias significativas a este nivel al comparar partos a término y partos pretérmino. Se obtuvo un descenso en la unión receptor para progesterona y su fragmento respuesta siete veces mayor en aquellos partos pretérmino precedidos de trabajo de parto comparados con parto pretérmino sin trabajo de parto. El mecanismo por el que se produce esta disminución en la transcripción es aún desconocido pero podría deberse a la existencia de diferentes isoformas del receptor o bien a alteraciones en la fosforilación.

Estos resultados apoyan la importancia del papel que desempeña la progesterona durante el parto, explican además la aparente reducción de los productos derivados de la activación de la progesterona una vez iniciado el proceso de parto o la ineficacia como tocolítico durante el trabajo de parto pretérmino al disminuir la concentración de sus receptores y la acción de dicho receptor activado a nivel de miometrio.

Recientemente y retomando la teoría iniciada por Johnson, han sido elaborados dos nuevos estudios con el objetivo de evaluar el efecto profiláctico de progesterona en la disminución de parto pretérmino en poblaciones de alto riesgo obstétrico.

Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study

Eduardo B. da Fonseca, Roberto E. Bittar, Mario HB. Carvalho, Marcelo Zugaib. *Am J Obstet Gynecol* 2003 February;1884:419-24

El estudio se realiza sobre una muestra constituida por 142 gestantes asintomáticas con alto riesgo de parto pretérmino que se definen por presentar antecedente de uno o más partos pretérmino, cerclaje cervical profiláctico o malformación uterina; se excluyen gestaciones múltiples.

Se trata de un estudio randomizado y a doble ciego en el que 72 gestantes constituyen el grupo que recibe tratamiento con 100 mg de progesterona administrados en forma de óvulos vaginales cada noche desde la semana 24 hasta la semana 34 de gestación, el segundo grupo formado por 70 gestantes recibe placebo en las mismas dosis. No existen diferencias en las características de los grupos.

El total de las 142 gestantes son monitorizadas semanalmente durante 60 minutos para registrar la presencia de dinámica uterina entre las semanas 24 y 34. Se considera dicho test como positivo ante la presencia de 4 o más contracciones/hora por debajo de la semana 30 de edad gestacional o la presencia de 6 o más contracciones/hora por encima de la semana 30.

Se registraron 30 casos de partos pretérmino por debajo de las 37 semanas, 20 formaban parte del grupo placebo (28,5%) y los 10 restantes del grupo tratado con progesterona (13,8%); 15 de estos partos pretérmino ocurrieron por debajo de las 34 semanas de gestación, 13 en el grupo placebo (18,6%) y únicamente 2 en el grupo progesterona (2,8%). Para ambas semanas de edad gestacional las diferencias resultaron estadísticamente significativas. La media de edad gestacional a la que se produce el parto entre aquellas gestantes con parto prematuro fue de 33.5 ± 2.4 sem para el grupo progesterona y de 32 ± 0.7 sem para el grupo placebo.

Del total, 36 gestantes fueron ingresadas bajo diagnóstico de amenaza de parto pretérmino, el 19,4% del grupo con dosis de progesterona y el 31,4% del grupo placebo. El uso de betamiméticos demostró un beneficio significativo en el grupo progesterona, se consiguió retrasar el parto al menos un mínimo de 7 días en el 85,7% de los casos del grupo progesterona y en el 36,4% de los casos del grupo placebo.

Como conclusiones importantes del estudio obtenemos que una edad gestacional menor en el momento del parto se correlaciona con el grupo placebo (36 ± 3.3 sem vs 37 ± 2.8 sem, $p=0.029$) y que la probabilidad de gestantes no paridas a las 34 semanas es mayor en el grupo progesterona (97.2% vs 81.4%, $p=0.029$). Una mayor frecuencia de contracciones uterinas para cada edad gestacional se da en el grupo placebo: frecuencia de 4 o más contracciones/hora aparece en el 54,3% de las pacientes tratadas con placebo.

Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-Hydroxyprogesterone Caproate

Paul J. Meis, Mark Klebanoff, Elizabeth Thom, Mitchell P. Dombrowski, Baha Sibai, Atef H. Moawad, et al. *New England Journal of Medicine* 2003 June; 348:2379-85

Las pacientes incluidas en este estudio prospectivo randomizado y a doble ciego son 463 gestantes en-

tre las 15 y 20.3 semanas con antecedente de parto pretérmino en un embarazo previo, fueron excluidas aquellas que presentaban: gestación múltiple, anomalía fetal conocida, tratamiento con progesterona o heparina durante el embarazo actual, indicación de cerclaje cervical o estado hipertensivo del embarazo que requiera tratamiento médico.

En una primera visita todas las participantes reciben una inyección intramuscular de placebo y se les cita en una semana para la randomización, a partir de esta segunda visita 153 gestantes continuarán recibiendo dosis semanales de placebo mientras que las 310 restantes inician una pauta de 250 mg de 17 alfa-hidroxiprogesterona administrados de forma im cada semana hasta la semana 36 de gestación o hasta el momento del parto. Las características entre ambos grupos en lo referido a datos epidemiológicos o antecedentes obstétricos resultaron similares.

Los resultados obtenidos en cuanto a número de partos pretérmino fueron los siguientes: la frecuencia de parto antes de las 37 semanas de gestación fue del 36,3% en el grupo progesterona y de 54,9% en el grupo placebo ($p < 0.001$); el parto antes de las 35 semanas fue también menos frecuente en el grupo progesterona (20.6% vs. 30.7%, $p = 0.02$) y por último la tasa de parto antes de las 32 semanas de edad gestacional resultó de un 11,4% en grupo progesterona y de un 19.6% en el grupo placebo ($p = 0.02$). Por tanto, la conclusión obtenida a partir del análisis estadístico muestra una prolongación significativa de la gestación con 17 alfa-hidroxiprogesterona al comparar con placebo ($p = 0.01$), así el riesgo relativo ajustado para parto antes de las 37 semanas en el grupo progesterona es de 0.70.

Se contemplaron también los resultados obtenidos entre los neonatos y así se obtuvo una reducción significativa en cuanto a riesgo de peso al nacer menor a 2500g (RR=0.66), además de una reducción significativa en las tasas de enterocolitis necrotizante, necesidad de suplementos de oxígeno o hemorragia intraventricular en el grupo progesterona respecto al grupo placebo. Por otra parte se halló una disminución, aunque no estadísticamente significativa, en el riesgo de peso al nacer inferior a 1500g, taquipnea transitoria del recién nacido, síndrome de distrés respiratorio, displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro o ductus arterioso persistente.

Así pues, el tratamiento con 17 alfa-hidroxiprogesterona a dosis semanales iniciado entre las 16 y las 20 semanas de gestación y continuado hasta el momento del parto o hasta las 36 semanas, reduce significativamente la tasa de prematuridad antes de

las 37 semanas, las 35 semanas y las 32 semanas de edad gestacional entre las mujeres con alto riesgo de parto pretérmino. Sin embargo, podría no resultar efectivo en aquellas gestantes con bajo riesgo de parto pretérmino que, por el contrario, es donde ocurren la mayoría de partos prematuros.

El trabajo de Meis, inspirado por los resultados obtenidos por Jonson hace casi 30 años, ha aportado datos esperanzadores en cuanto a la eficacia de 17 alfa-hidroxiprogesterona caproato en la prevención de parto pretérmino. 17 alfa-hidroxiprogesterona es un compuesto débilmente activo y aislado a partir de glándulas adrenales y cuerpo lúteo, el éster sintético es un compuesto de larga actividad cuando se administra intramuscular. El estudio incluye una muestra muy amplia en la que destaca la alta incidencia de parto pretérmino en el grupo control, siendo ambos grupos muy similares en el momento de la randomización. Destacar por último, que el tratamiento no incrementó la incidencia de corioamnionitis ni de sepsis neonatal. Con este trabajo aparecen nuevas preguntas, quizás la más importante sería cómo actúa este fármaco a nivel del miometrio y si resulta realmente eficaz para anular los mecanismos que conducen al trabajo de parto pretérmino.

Bibliografía

- 1 John W.C. Johnson, Karl L. Austin, Georgeanna S. Jones, George H. Davis and Theodore M. King. Efficacy of 17 α -hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. *New England Journal of Medicine* 1975 October;293(14):675-80.
- 2 Fuchs F, Stakeman G. Treatment of threatened premature labor with large doses of progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1960;79:172-6.
- 3 R. Erny, A. Pigne, C. Prouvost, M. Gannerre, C. Malet, H. Serment, J. Barrat. The effects of oral administration of progesterone for premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:525-9.
4. Mazor M, Hershkowitz R, Ghezzi F, Cohen J, Silver A, et al. Maternal plasma and amniotic fluid 17 beta-estradiol, progesterone and cortisol concentrations in women with successfully and unsuccessfully treated preterm labor. *Arch Gynecol Obstet* 1996;258(2):89-96.
5. How H, Huang ZH, Zuo J, Lei ZM, Spinnato JA, Rao CV. Myometrial estradiol and progesterone receptors changes in preterm and term pregnancies. *Obstet Gynecol* 1995 December;86(6):936-40.
6. Denise Henderson, Theresa Wilson. Reduced binding of progesterone receptor to its nuclear response element after human labor onset. *Am J Obstet Gynecol* 2001 September;185(3):579-85.

7. Eduardo B. da Fonseca, Roberto E. Bittar, Mario H.B. Carvalho, Marcelo Zugaib. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003 February; 188(4):419-24.
8. Paul J. Meis, Mark Klebanoff, Elizabeth Thom, Mitchell P. Dombrowski, Baha Sibai, Atef H. Moawad, *et al.* Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-Hydroxyprogesterone Caproate. *New England Journal of Medicine* 2003 June;348:2379-85.