



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE GRADUADOS

TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

‘EVALUACIÓN DE LA DOSIS ÓPTIMA DE PROGESTERONA NATURAL PARA TRATAR
LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO EN EMBARAZOS DE MÁS DE 32 SEMANAS.
HOSPITAL ‘DR. TEODORO MALDONADO CARBO’. 2010-2011’.

AUTOR:

DR. KEVIN DICKENS

DIRECTOR:

DR. LUIS ENRIQUE RAMOS CASTRO

Guayaquil, 15 de junio de 2011

AGRADECIMIENTO

A DIOS, POR LLEVARME A SU LADO A LO LARGO DE ESTA VIDA
SIEMPRE LLENANDOME DE ALEGRIA Y DE GOZO

A MIS PADRES, QUE ME ENSEÑARON TODO EL VALOR Y TODA LA
FUERZA CON UN ABRAZO

AL PERSONAL MEDICO Y PARAMEDICO DEL HOSPITAL REGIONAL
DEL IESS “DR. TEODORO MALDONADO CARBO” QUE ME BRINDARON
SUS EXPERIENCIAS PARA MI FORMACION PROFESIONAL

GRACIAS A TODAS Y CADA UNA DE LAS PERSONAS QUE
PARTICIPARON EN LA INVESTIGACION REALIZADA, YA QUE
INVIRTIERON SU TIEMPO Y CONOCIMIENTOS PARA AYUDARME A
COMPLETAR MI TRABAJO

POR ULTIMO, QUIERO AGRADECER A MIS COMPAÑEROS DE
RESIDENCIA CON LOS QUE COMPARTI ESTE SUEÑO QUE DURO TRES
AÑOS PARA LUEGO CONVERTIRLO EN UNA REALIDAD

GRACIAS

DEDICATORIA

DEDICO ESTE TRABAJO A DIOS; MI ESPOSA, *PILAR*, Y A MIS HIJOS *DOUGLAS, JEFFREY, NATHALIE*; QUE ESTAN CONMIGO A CADA PASO QUE DOY, CUIDANDO Y DÁNDOME FORTALEZA PARA CONTINUAR. DEPOSITANDO SU ENTERA CONFIANZA EN CADA RETO QUE SE ME PRESENTABA SIN DUDAR NI UN SOLO MOMENTO EN MI CAPACIDAD.

ES POR ELLOS LO QUE SOY AHORA

LOS AMO CON MI VIDA

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1 INTRODUCCIÓN	1
2 EL PROBLEMA	3
2.1 Identificación, valoración y planteamiento	3
2.2 Formulación	4
3 OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS.	5
3.1 General	5
3.2 Específicos.	5
4 REVISIÓN DE LITERATURA.....	6
4.1 Marco Referencial	6
4.2 Marco Teórico	10
4.2.1 Generalidades	10
4.2.2 Bases teóricas	11
4.2.3 Farmacología de la progesterona.....	12
4.2.4 Progesterona y la inmunología del embarazo.....	13
4.2.5 Receptores de progesterona y el trabajo de parto.....	15
4.2.6 Progesterona y la contractibilidad miometrial.....	16
Uso de la progesterona micronizada	18
4.3 Marco Legal	20
5 FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS.....	23
6 METODO.....	24
6.1 Justificación de la elección del método.....	24
6.2 Diseño de la investigación.....	24
6.2.1 Criterios y procedimientos de selección de la muestra o participantes del estudio	24
6.3 Variables.....	25
6.3.1 Operacionalización de variables.....	25
6.3.2 Definición operacional de términos	26
6.3.3 Técnica de recolección de la información	27
6.3.4 Técnicas de análisis de la información.....	28

7 PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	29
8 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	34
9 CONCLUSIONES	36
10 VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN	37

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 5-1: Matriz de operacionalización de variables	26
Tabla 6-1: Distribución de las mujeres por grupos según dosis de progesterona recibida. Hospital Regional del IESS “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” Guayaquil, Ecuador. 2010 – 2011	29
Tabla 6-2: Distribución de la población de pacientes incorporadas en el estudio según las semanas de embarazo	30
Tabla 6-3 Distribución de la población de pacientes incorporadas en el estudio según las edad de las pacientes	30
Tabla 6-4: Distribución de los casos de amenaza de parto pretérmino que terminaron en partos a término según la dosis de progesterona micronizada utilizada en el tratamiento tocolítico.....	31
Tabla 6-5: Efectos adversos más frecuentes por cada grupo de estudio. Hospital Regional del IESS “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” Guayaquil, Ecuador. 2010 – 2011.....	32
Tabla 6-6: Efectos adversos más frecuentes por cada grupo de estudio. Hospital Regional del IESS “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” Guayaquil, Ecuador. 2010 – 2011.....	33

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1: Formulario de recolección de información	49
Anexo 2: Base de datos	50

RESUMEN

Antecedentes: La amenaza de parto pretérmino continúa siendo un importante problema de salud para países en vías de desarrollo, ya que muchas veces concluye en un parto prematuro que es el causante de la mayoría de la morbimortalidad neonatal. Aunque con el tratamiento tocolítico con AINES, betamiméticos, IECAS y nitritos ha logrado que actualmente se trate con éxito esta entidad, aún es necesario que el tiempo de prolongación de la gestación en esta circunstancia tenga un aplazamiento más óptimo. Se ha indicado que el uso de progesterona micronizada podría ser una opción importante para el tratamiento tocolítico debido a sus propiedades farmacológicas, y aunque su uso es frecuente en el medio a diferentes dosis, no existe un informe formal sobre este aspecto que permita establecer cuál es la dosis óptima. **Objetivos:** Evaluar la dosis de progesterona natural para el control óptimo de la amenaza de parto pretérmino en embarazos de más de 32 semanas. **Metodología:** Se realizó un ensayo clínico controlado en el que se incluyeron después de consentimiento informado y por conveniencia, 137 gestantes que fueron divididas según la dosis de progesterona que recibieron junto al tratamiento tocolítico (200, 400, 600 mg o ninguna). **Análisis estadístico:** Prueba de Homogeneidad de X^2 y la prueba de Kolmogorov-Smirnoff. Se consideraron significativos valores de $P < 0.001$) **Resultados:** Los partos que concluyeron a término y pretérmino fueron significativamente diferentes ($D: 0.316 = P < 0.001$) según la dosis de PMN, obteniéndose el mayor beneficio estadístico con la dosis de 600 mg (97%). El número de semanas por las que pudo ser extendido el embarazo con APP fue estadísticamente mayor ($X^2 32.09 = P < 0.001$) mientras fue más elevada la dosis de este medicamento. La presencia de efectos adversos también fue significativamente mayor ($X^2 1173,7 = P < 0.001$) mientras mayor fue la dosis de progesterona, especialmente la sedación que fue muy elevada en los pacientes en los que se administró 600 mg (78%). **Conclusión:** La dosis de PMN de 600 mg mejora el tratamiento tocolítico en pacientes con amenaza de parto pretérmino.

ABSTRACT

Background: Threat of premature birth still remains a major health problem for developing countries, and that often end in premature birth which is responsible for most neonatal morbidity and mortality. Although tocolytic therapy with NSAID'S, bethamimetics, ACE inhibitors and nitrites currently achieved successfully address this entity, still need to extend the time of pregnancy to an optimal delay. It has been suggested that the use of natural micronized progesterone may be an important option as a tocolytic treatment due to their pharmacological properties, and although its use is common at different doses, there is no formal report on this aspect in order to establish which the optimal one is. **Aims:** To evaluate the dose of natural micronized progesterone for the optimal control of threat of premature birth on pregnancies of 32 weeks or more. **Methodology:** It was conducted a controlled clinical trial which were included 137 after informed consent and by convenience, that were divided according to the dose of progesterone that they received with the tocolytic treatment (200, 400, 600 mg or none). **Statistical Analysis:** X^2 homogeneity test and the Kolmogorov-Smirnoff test. Values less than $P < 0.001$ were considered significant. **Results:** Deliveries that ended at term and preterm were significantly different ($D: 0.316 = P < 0.001$) depending on the dose of natural micronized progesterone, obtaining the highest statistical benefit with 600 mg (97%). The number of weeks which the pregnancies were extended in patients with threat of premature pregnancy was statistically higher ($X^2 32.09 = P < 0.001$) while the dose of the drug was higher. The presence of adverse effects was also significantly higher ($X^2 1173,7 = P < 0.001$) the higher was the dose of progesterone, especially sedation was very high in patients who were administered 600 mg (78%). **Conclusion:** natural micronized progesterone dose of 600 mg improves tocolytic therapy in patients with threat of preterm labor.

1 INTRODUCCIÓN

La prematuridad representa del 6 al 20% del total de los partos con las incidencias más altas en países en vías de desarrollo o subdesarrollados y tasas más bajas en países del “primer mundo”^{1,2}. Es la responsable del 60 % al 70% de la morbilidad neonatal constituyendo a nivel mundial una de las cinco causas principales de muerte neonatal^{3,4} ya que el producto pretérmino tiene características fisiológicas que lo hacen más susceptible de desarrollar varias complicaciones, incrementando en 180 veces el riesgo de morir frente a un recién nacido a término.⁵

En Ecuador la tasa de nacimientos pretérmino no se conoce, pero algunos estudios han informado una prevalencia tan dispar como de hasta un 90% en hospitales de zonas desfavorecidas⁶ cuando puede ser de aproximadamente 6% en zonas urbanas de ciudades con importante desarrollo económico⁷. En todo caso, en el país es la primera causa de mortalidad en la población infantil⁸ y esta situación no se ha modificado en los últimos años^{9,10}.

Por este motivo, el parto antes de término no ha dejado de ser una de las complicaciones más frecuentes en obstetricia y uno de los retos más difíciles para el neonatólogo y el perinatólogo/obstetra, considerándose inclusive como un problema de salud pública debido a la alta morbilidad neonatal, lo elevado de los costos económicos del tratamiento inmediato y la discapacidad asociada que puede tener un importante impacto en el PIB de los países^{11,12}.

Aunque la tasa de partos pretérminos no se han logrado disminuir de manera significativa la mortalidad provocados por esta entidad si lo ha hecho en aproximadamente un 3%, gracias al tratamiento tocolítico efectivo de la amenaza de parto prematuro que ha logrado retrasar el partos de los embarazos de 22 a 28 semanas, hasta las 28 y 34 semanas logrando que se mejore la función de ciertos sistemas en el feto y equilibrando los riesgos de un ambiente intrauterino hostil con las complicaciones de la vida extrauterina¹³.

Sin embargo el tiempo ganado en el útero necesita ser optimizado y aunque

los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), betamiméticos, nitritos e inhibidores de los canales de calcio han contribuido a estos resultados, los efectos adversos y riesgos potenciales para el feto y la madre no han dejado de ser un problema permanente que ha impedido en ocasiones alargar el periodo intraútero¹⁴. Además actualmente la mayoría de los obstetras y perinatólogos parecen estar de acuerdo que el parto prematuro es un síndrome heterogéneo y que en ese contexto su tratamiento deber reponer a un sinnúmero de circunstancias y características².

En este sentido se ha planteado opciones para el manejo de la amenaza de parto pretérmino, como el uso de agentes progestacionales, fármacos redescubiertos tras 50 años de su primera utilización. Por lo menos como profilaxis, en una reciente revisión sistemática parece existir evidencia de que la progesterona causa una reducción de la incidencia del parto pretérmino (RR: 0.65, IC 95%: 0,54-0.79)¹⁵.

Sin embargo el interés sobre otros efectos atribuibles a esta sustancia como el reportado sobre las contracciones uterinas en la amenaza de parto pretérmino se ha renovado recientemente tras el desarrollo de un par de ensayos clínicos controlados y aleatorios^{16, 17}. Inclusive en el hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” se efectuó un ensayo clínico que demostró una reducción importante de la tasa de aborto con la utilización de progesterona micronizada⁷.

A pesar de esto la existencia de trabajos que informan que los agentes progestacionales disminuirían la frecuencia e intensidad de las contracciones, y atenuarían el acortamiento de la longitud cervical todavía parece que se necesitan más estudios¹⁸.

En este sentido se torna un deber para profesionales, investigadores y prestadores de servicios de salud, aporten con estudios que informen sobre la utilidad de la progesterona para el manejo del parto pretérmino. Por este motivo, se realizó un ensayo clínico controlado y aleatorio en el Departamento de Materno-Infantil del hospital Regional del IESS “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” cuyos resultados, que representan una contribución importante para el tratamiento de la amenaza de parto, se presenta a continuación.

2 EL PROBLEMA

2.1 Identificación, valoración y planteamiento

En el hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, en el primer semestre de 2010 se reportaron 166 partos pretérminos lo que representa cerca del 7,7% del total del parto*.

A pesar de que la mortalidad ha podido ser reducida de manera importante, la morbilidad en estos productos todavía es significativa.

En estos casos el uso de progestágenos como la progesterona micronizada se ha tornado una práctica frecuente en esta institución para el manejo ambulatorio o con internamiento de pacientes con amenaza de parto pretérmino, la incidencia de este se ha incrementado en el último año en un 1.7%.

Sin embargo la utilidad tocolítica de esta sustancia o la dosis efectiva para lograr este efecto no se ha establecido en la amenaza de parto pretérmino mediante el desarrollo de estudios experimentales de diseño adecuado, aunque parece existir evidencia de que contribuye a controlar de manera efectiva la amenaza de aborto. De hecho varias dosis y esquemas de administración se emplean en esta institución.

Si bien hasta ahora la información al respecto parece demostrar que la sustancia no parece tener efectos deletéreos sobre la madre y el feto, no se puede desconocer que tiene un alto costo, lo que finalmente podría ser un factor determinante para su utilización sistemática o no.

* Informe Unidad de Cuidados intensivos Neonatales. HTMC, 2010.

2.2 Formulación

¿Cuál es la dosis óptima de progesterona natural para tratar la amenaza de parto pretérmino en embarazos de más de 32 semanas?

3 OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS.

3.1 General

Evaluar la dosis de progesterona natural para el control óptimo de la amenaza de parto pretérmino en embarazos de más de 32 semanas

3.2 Específicos.

- Administrar varias dosis de progesterona micronizada en pacientes con amenaza de parto pretérmino.
- Identificar el tiempo de control de la amenaza de parto pretérmino en los grupos indicados con diferentes dosis de progesterona por vía oral.
- Estimar el riesgo de control óptimo.

4 REVISIÓN DE LITERATURA

4.1 Marco Referencial

Aunque los primeros estudios del tratamiento con progesterona se dirigieron a la prevención del aborto espontáneo, algunos investigadores se interesaron por la posibilidad de prevenir el trabajo de parto pretérmino con esta hormona desde hace más de tres décadas, con diversas presentaciones y posologías de la hormona, en grupos considerados de alto y bajo riesgo. En estudios recientes, según lo reportado por Lumley (2003), el parto pretérmino representa un problema frecuente en la atención obstétrica, con estimaciones que varían de un 6 a 10% de todos los partos. The Australian Institute of Health and Welfare en su boletín 2003, informó que en Australia aproximadamente el 8% de todos los nacimientos fueron prematuros en el año 2000, siendo el 2,7% de dichos nacimientos antes de las 34 semanas de gestación, este boletín también reporta valores similares para los Estados Unidos, con una tasa de partos prematuros del 12,1%. De estos neonatos, el 2% nacieron antes de las 32 semanas de gestación, encontrándose expuestos a un riesgo mayor de presentar complicaciones durante la lactancia, esta situación contribuye a más del 50% de la mortalidad perinatal en general. Martín et al. (2003) comunicaron que los recién nacidos prematuros están expuestos a un riesgo mayor de morir en su primer año de vida.

Astle et al. (2003), comunicaron que con el uso de progesterona se producía supresión de la actividad del músculo liso en el útero. En muchas especies de animales, existe una reducción de la cantidad de progesterona circulante antes del inicio del trabajo de parto. Sin embargo, como lo demuestra López (2003), no existen pruebas que demuestren que estos cambios ocurran en mujeres. Otros investigadores como Astle et al. (2003), sugieren la existencia de un retiro "funcional" de la progesterona que se relaciona con los cambios en la expresión de los receptores de la hormona en el útero.

Da Fonseca et al (2004), publicó los resultados del uso de supositorios de progesterona vaginal en un estudio aleatorio con testigos y placebo en 142 pacientes con alto riesgo de parto pretérmino. El factor de riesgo en más de 90% de ellas era el antecedente de un parto pretérmino. Se las asignó de manera aleatoria para la inserción diaria de un supositorio de 100 mg de progesterona natural micronizada o placebo entre las 24 a las 34 semanas de gestación. A todas se les monitorizó las contracciones uterinas una vez por semana durante una hora con un tocodinamómetro externo. Ingresaron al estudio 81 pacientes con progesterona y 76 con placebo, varias se excluyeron del análisis por rotura prematura de las membranas fetales o por dejar de asistir a la vigilancia de la evolución, lo que dejó a 72 pacientes con progesterona y 70 con placebo. La tasa de parto pretérmino antes de las 37 semanas en las pacientes con progesterona (13.8%), fue mucho menor que la correspondiente en pacientes con placebo (28.5%) La tasa de parto pretérmino antes de las 34 semanas de gestación en el grupo de tratamiento fue de 2.8% a diferencia de 18.6% en el grupo con placebo. Esas diferencias fueron considerables desde el punto de vista estadístico. La tasa de contracciones uterinas determinadas por el registro semanal de una hora fue mucho menor entre las 28 y 34 semanas en pacientes con progesterona, a diferencia del placebo.

Meis et al (2003 "a"), comunicaron los resultados de un gran estudio multicéntrico de 17-OHP realizado por la Maternal Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. El estudio incluyó a 463 pacientes con antecedente de parto pretérmino espontáneo. Se les practicó un estudio ecográfico para descartar anomalías fetales mayores y determinar la edad gestacional. Se les administró dosis semanales de 250 mg de 17-OHP (310 pacientes) o placebo (153 pacientes), entre las 16 y 20 semanas de gestación y continuó hasta el parto o las 37 semanas de gestación. En ese estudio, el parto antes de las 37 semanas disminuyó de 54.9% en el grupo con placebo a 36.3% en el de tratamiento. Se observaron disminuciones similares en el parto antes de las 35 semanas, de 30.7% a 20.6% y en el de antes de las 32 semanas, de 19.6% a 11.4%. Las tasas de peso al nacer menor de

2500g disminuyeron de manera notoria, al igual que las de hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, necesidad de oxígeno complementario y sostén ventilatorio. Las tasas de muerte neonatal se redujeron de 5.9% en el grupo con placebo a 2.6% en el de tratamiento.

Spong et al (2005), comunicaron los resultados de un estudio doble ciego con caproato 17-OHP en la prolongación de la gestación de 459 mujeres con antecedente de parto pretérmino espontáneo, dependiendo de la edad gestacional en que el parto anterior se suscitó, concluyéndose que 17-OHP tenía mayor efectividad profiláctica en aquellas mujeres cuyo parto pretérmino anterior fue menor de 34 semanas, no así para aquellas que parieron cercanas al término.

En una reciente revisión Meis (2005), publicó que la progesterona natural micronizada, administrada a principios del segundo trimestre hasta las 36 semanas de gestación ha demostrado efectividad en la disminución de la tasa de recurrencia de parto prematuro en mujeres con parto pretérmino previo, con muy pocos efectos maternos adversos y sin evidencia de teratogenicidad, sin embargo aclara que no existen estudios que demuestren que la progesterona tengan el mismo efecto en gestaciones múltiples, cérvix corto u otras condiciones de riesgo y advierte que en las pruebas donde se ha intentado usar progesterona como monoterapia en amenaza de parto pretérmino ya establecida, los resultados fueron poco alentadores, por lo que no se recomienda como tocolítico.

Fonseca et al (2007), quisieron demostrar el efecto de la Progesterona en la disminución del riesgo de nacimiento prematuro en mujeres con cérvix corto, mediante un estudio doble ciego controlado con placebo, reclutó 413 mujeres cuya longitud cervical era de 15 mm o menos, a quienes se les administró progesterona natural micronizada vaginal 200 mg cada noche, a partir de las 24 a las 34 semanas de gestación, los resultados demostraron que el parto pretérmino antes de las 34 semanas era menos frecuente en el grupo de progesterona que en el grupo placebo (19.2% contra 34.4% respectivamente). La progesterona fue asociada con una reducción poco significativa de la morbilidad neonatal (8.1% contra 13.8%) No hubo efectos adversos importantes asociados con el empleo de progesterona. Con esta

investigación se determinó que en mujeres con cérvix acortado, el tratamiento con progesterona reduce la tasa de parto pretérmino espontáneo.

Rouse et al (2007), realizaron un estudio doble ciego controlado con placebo en 14 centros, incluyó 655 mujeres sanas con gestaciones gemelares entre 16 y 35 semanas, (325 mujeres con 250 mg de 17OHP y 330 con placebo). El parto pretérmino antes de las 35 semanas ocurrió en el 41.5% del grupo 17OHP, frente a un 37.3% del grupo placebo. La tasa de efectos adversos fetales o neonatales fue de 20% en el grupo 17OHP y 18% en el grupo placebo. Los efectos secundarios de las inyecciones eran frecuentes en ambos grupos, 65.9% y el 64.4% respectivamente, pero fueron generalmente leves y limitados al sitio de inyección, con esto se concluyó que el tratamiento con 17OHP no redujo la tasa de partos prematuros en mujeres con gestaciones gemelares.

Facchinetti et al (2007), diseñaron un estudio donde incluyó sesenta pacientes con embarazo simple, entre 25 y 33+6 semanas de gestación, con maduración cervical precoz, medido por cervicometría transvaginal, a quienes administró 341 mg de 17-alfa-hydroxyprogesterona caproato (17-OHP) dos veces a la semana, para evaluar su efecto en la longitud cervical. Las pacientes con ruptura de membranas y/o signos de corioamnionitis fueron excluidas. Se determinó que la maduración del cérvix en el grupo control fue mayor que en el grupo 17-OHP (30 casos), lo que concluyó que 17-OHP atenuaba la maduración cervical.

Sustentados en lo anteriormente expuesto, existen informes recientes en la bibliografía que favorecen el uso de progesterona para la reducción del riesgo de parto pretérmino, y que renuevan el interés que se inició hace varias décadas. Sin embargo faltan estudios que demuestren si el pronóstico perinatal se ve también favorecido con el uso de esta hormona.

Se puede administrar progesterona en diversas formas y por diversas vías, estas fórmulas y modalidades diferentes de administración presentan patrones diferentes de absorción y ejercen efectos biológicos diferentes. Aunque se

desconocen los efectos teratogénicos como consecuencia de la mayoría de las progesteronas, existen pocas pruebas de los datos de seguridad a largo plazo.

En virtud de lo señalado, existe amplia evidencia científica de la importancia de la progesterona para mantener el embarazo. Conforme surgen nuevas pruebas y estudios, el enigma del inicio del parto se comprende mejor, sin embargo falta dilucidar la dosis óptima de progesterona, la modalidad de administración, la edad gestacional para comenzar el tratamiento, la duración del mismo, la vía más segura y cómoda que garantice cumplimiento de la terapia, así como los efectos adversos a mediano y largo plazo.

Desde casi cuatro décadas se ha preconizado la suplementación exógena de progesterona como factor protector en gestantes con alto riesgo de parto pretérmino, sin embargo es relativamente reciente el uso de su forma micronizada, lo cual ha despertado un gran interés en el ámbito obstétrico, ya que hipotéticamente, esta presentación supera los beneficios y minimiza los riesgos de posologías anteriores del fármaco, lo que motivó la realización de esta investigación.

4.2 Marco Teórico

Uso de los progestágenos sintéticos como tratamiento tocolítico

4.2.1 Generalidades

La aparición de los progestágenos sintéticos abrió nuevas expectativas no solo en el campo de la Endocrinología y la Ginecología sino en el campo de la Obstetricia sobre todo por su prometedora utilidad en el tratamiento de la amenaza de aborto, más específicamente en la que se convertiría en su principal indicación: Insuficiencia del cuerpo lúteo.

Sin embargo actualmente se lo emplea en el manejo de la amenaza de parto pretérmino debido a su hipotético efecto tocolítico.

4.2.2 Bases teóricas

Durante el embarazo se producen hormonas que son importantes para mantener la evolución del mismo. Las cuatro hormonas principales son la gonadotropina coriónica humana, los estrógenos, el lactógeno placentario humano y la progesterona.

La gonadotropina coriónica humana es importante en el embarazo temprano, porque sirve para mantener al cuerpo lúteo hasta que la placenta sea capaz de asumir completamente la secreción de estrógenos y progesterona.

Los estrógenos estimulan el crecimiento uterino durante el embarazo para apoyar al feto en crecimiento, además de que sirven para estimular el crecimiento mamario. Durante el embarazo los niveles de estrona y estradiol aumentan hasta 100 veces los valores normales, y los niveles de estriol se incrementan 1000 veces.

El lactógeno placentario es la hormona que sirve para estimular el crecimiento y desarrollo del tejido mamario mientras se prepara para la lactancia.

La progesterona es una hormona esteroide que se sintetiza y se libera en el cuerpo lúteo, placenta y glándulas suprarrenales. En las mujeres, la progesterona prepara el útero para el embarazo y los lobulillos de la glándula mamaria para la lactancia e inhibe las contracciones uterinas.

Se cree que también juega un papel en la supresión de la respuesta inmunológica materna a los antígenos fetales. Esta hormona es producida por el cuerpo lúteo en el embarazo temprano, ya en la séptima semana del embarazo la progesterona está siendo producida tanto por el cuerpo lúteo como por la placenta. En la semana 12 la secreción de la hormona es cubierta totalmente por la placenta. En su mayor parte se encuentra unida a la hormona es cubierta totalmente por la placenta albúmina en la corriente sanguínea y entra a las células blanco por difusión pasiva. La progesterona es convertida en pregnanediol por el hígado antes de ser secretada en la orina. Los niveles de pregnanediol en la orina son una

medida indirecta de la producción de progesterona.

Mazor et al (1994), concluyeron que la razón de que la progesterona y el 17 estradiol son menores en el plasma y líquido amniótico de pacientes con parto pretérmino y que esta razón es más importante que las concentraciones totales de progesterona.

Los valores normales de progesterona en el embarazo, varían primer trimestre entre 11.2 a 90.0 ng/ml, dependiendo de la edad gestacional, oscilando en el en el segundo trimestre, entre 25.6 a 89.4 ng/ml y en el tercer trimestre entre 48.4 a 42.5 ng/ml.

La revisión Cochrane (Clark 2003), reporta que desde la década de los cincuenta los primeros investigadores postularon la participación de la privación de la progesterona en el trabajo de parto pretérmino, se consideró la hipótesis de que la deficiencia de progesterona, así como un aumento del volumen uterino, causaba contracciones uterinas intrínsecas y de que el aumento de la razón estrógeno: progesterona sería el mecanismo intrínseco del trabajo de parto pretérmino.

4.2.3 Farmacología de la progesterona

Según Goodman and Gilman's (1994) *The Pharmacological Basic of Therapeutic* en su octava edición, los progestágenos sintéticos pueden dividirse en dos clases: derivados de la progesterona y de la testosterona. Los primeros incluyen el acetato de medroxiprogesterona, en tanto los últimos a levonogestrel y noretindrona. Ambos tipos se usan para anticoncepción. Cuando se administran por vía oral, los progestágenos sintéticos tienen mayor biodisponibilidad que la progesterona oral y cuando se usan de manera micronizada, los progestágenos orales tienen todavía mayor biodisponibilidad. En comparación, la inyección intramuscular de progesterona oleosa tiene mayor biodisponibilidad y un efecto de depósito. La absorción de la progesterona por la mucosa vaginal es rápida, como lo pone en evidencia la elevación de las tasas plasmáticas de progesterona

desde la primera hora siguiente a su administración. La concentración plasmática máxima de progesterona se alcanza de 2 a 6 horas después de la aplicación y se mantiene a una concentración media durante 24 horas, de 9,7 ng/ml después de la administración de 100 mg de progesterona mañana y noche. Esta posología media preconizada, induce pues, concentraciones plasmáticas fisiológicas y estables de progesterona, similares a aquellas observadas durante la fase lútea de un ciclo menstrual normoovulatorio. A dosis superiores de 200 mg/día, las concentraciones de progesterona obtenidas, son comparables a aquellas descritas durante el primer trimestre de embarazo. Esta hormona se metaboliza en el hígado y se elimina por el riñón, principalmente bajo la forma de pregnandiol, como lo testimonia el aumento progresivo de su concentración hasta alcanzar la concentración máxima de 142 ng/ml a la 6ª hora de su administración vaginal.

4.2.4 Progesterona y la inmunología del embarazo

Desde hace largos años se ha considerado al embarazo como una paradoja inmunitaria. El feto, sin bien extraño para la madre, es tolerado durante la gestación. Se han propuesto muchas teorías para explicar este fenómeno e incluye el secuestro de antígenos paternos y la menor expresión del complejo mayor de histocompatibilidad, cambios inmunitarios locales en el útero y una desviación materna en la respuesta inmunitaria de células T, en este sentido, la progesterona parece tener un papel crucial en la aparición de la tolerancia por el huésped. El embarazo es un estado único por la capacidad de aminorar la respuesta inmunitaria sin hacer al huésped muy susceptible a las infecciones. Se cree que la progesterona es indispensable para la disminución de la inmunidad contra el feto mediante inhibición del desarrollo de células T, cuyo mecanismo intrínseco está mediado por receptores de progesterona en las células del estroma del timo fetal, que una vez estimulados por la hormona, favorecen la involución del órgano durante el embarazo impidiendo el desarrollo de células T. La pérdida de involución del timo durante el embarazo causa decremento de la fecundidad y aumento de las pérdidas fetales.

Szekeres et al (2001), demostraron un incremento de los linfocitos

gestacionales, en la sensibilidad a la progesterona cuando se comparan con linfocitos fuera del embarazo. Los linfocitos reaccionan durante el embarazo con anticuerpos contra el receptor de progesterona, en tanto los linfocitos de pacientes sin embarazo no lo hacen. Es interesante que el porcentaje de células que expresan receptores de progesterona entre linfocitos de pacientes con aborto recurrente y en mujeres con síntomas de trabajo de parto pretérmino es mucho menor que en aquellas de edad gestacional correspondiente sin esos problemas clínicos. No se han detectado receptores de estrógenos en los linfocitos. Además, la expresión de receptores de progesterona en los linfocitos es similarmente alta en pacientes con trasplante. Esto sugiere que el embarazo no es el único factor para la inducción de receptores de progesterona, se requiere la estimulación por antígenos.

Durante el embarazo se produce una proteína llamada “*factor bloqueador inducido por progesterona*” (PIBF), la cual es una molécula proveniente de linfocitos, que inhibe la secreción de ácido araquidónico y la actividad de las células natural killer, que son abundantes en el útero y contienen cifras de moléculas de perforina, lo que sugiere un alto potencial lítico. Están expuestas a concentraciones de progesterona que son muchas veces más altas que las de la circulación periférica. Laskaarin et al (2002), demostraron que la progesterona y el PIBF aminoran la actividad citotóxica de las células natural killer contra blancos específicos. Los anticuerpos contra PIBF impidieron esa respuesta.

Estos autores también comunicaron que en las pacientes con alto riesgo de parto pretérmino, la capacidad de unión de la progesterona con los linfocitos estaba disminuida, debido a ello el PIBF no es secretado y el metabolismo del ácido araquidónico no se inhibe. El resultado es una producción alta de interleucina 12 y de actividad citotóxica a través de las células natural killer.

El factor bloqueador inducido por progesterona aparece en los linfocitos de pacientes embarazadas poco después de la implantación. Es mucho mayor en todos los trimestres del embarazo en aquellas que llegan al término. La

administración profiláctica de progesterona a mujeres con riesgo de parto pretérmino pudiese ser eficaz para proveer un exceso de sustrato para que los linfocitos lo capten y produzcan PIBF.

Bamberger et al (1999), estudiaron la actividad inmunosupresora de un agonista del receptor de progesterona llamado MPA, el cual se une también al receptor de glucocorticoides, demostraron que el MPA, no así la progesterona puede suprimir la interleucina 2 hasta el mismo grado que la dexametasona en linfocitos. Las interleucina 1 y 6 también estaban suprimidas. Se sabe que la interleucina 1 aumenta la producción profiláctica de prostaglandinas en el miometrio por incremento de expresión de la ciclooxigenasa 2, los autores emitieron la hipótesis de que el MPA tiene capacidad de prevenir la regulación ascendente de los genes vinculados con la contracción como resultado de sus propiedades progestacionales. Su capacidad para suprimir la reacción inflamatoria posiblemente se debe a su actividad glucocorticoide.

4.2.5 Receptores de progesterona y el trabajo de parto

Según lo describió Haluska et al (2002) y Condon et al (2003), si un decremento en la progesterona sérica no es el suceso incitante del trabajo de parto en el embarazo humano, tal vez lo sea un cambio en la actividad de sus receptores. El receptor de progesterona es miembro de una superfamilia de receptores nucleares de factores de transcripción. El gen para el receptor de progesterona se localiza en la posición cromosómica 11q22-23, tiene tres isoformas: PR-A, PR-B, PR-C. Sólo las dos primeras tienen importancia funcional significativa.

Se ha promovido el concepto de una privación funcional de progesterona en el momento del parto. How et al (1995), utilizaron inmunotinción de receptores de progesterona y encontraron un decremento de ambos en embarazos de término y pretérmino al inicio del trabajo de parto. Henderson et al (2001), compararon la progesterona en la decidua antes y después del inicio del trabajo de parto y encontraron un decremento de nueve veces en la

unión de progesterona.

Mesiano et al (2002), señalaron que a diferencia de casi todas las especies animales, los seres humanos no muestran una caída de la progesterona sérica antes del inicio del trabajo de parto, estos investigadores propusieron que ocurren cambios en la expresión del receptor de progesterona y estrógenos.

Estos hallazgos muestran semejanza entre especies de primates acerca de la privación de progesterona en el parto y avalan que el inicio del mismo está mediado por un decremento de la concentración sérica de la hormona o un cambio en sus receptores que le impide ejercer su acción. Si el parto humano es mediado por mecanismos clásicos de receptores, la administración de progesterona no sería eficaz una vez iniciado el mismo, lo que explicaría la falta de eficacia de la progesterona como tocolítico.

4.2.6 Progesterona y la contractibilidad miometrial

Según Clarke 2003, la progesterona es indispensable para el mantenimiento de la quietud uterina durante la gestación. Lo hace al suprimir genes necesarios para la contractilidad uterina, producir regulación ascendente de sistemas como el del óxido nítrico que causan relajación y suprimir la secreción de citocinas y prostaglandinas.

Las uniones estrechas permiten la comunicación intercelular al proveer vías de baja resistencia entre células de músculo liso del miometrio, lo que permite su acoplamiento eléctrico y coordinación para la contractilidad. El trabajo de parto se vincula con un incremento en el número de uniones estrechas y dicho aumento es favorecido por los estrógenos, por el contrario la progesterona inhibe la formación de estas uniones estrechas. El sistema del óxido nítrico está presente en el útero, lo cual favorece la relajación miometrial, se cree que la progesterona favorece este sistema por un mecanismo incierto.

Las prostaglandinas aumentan durante el parto y estimulan la contractilidad miometrial, los estrógenos aumentan la disponibilidad de

prostaglandinas y por el contrario la progesterona tiene la capacidad de prevenir la síntesis y secreción de prostaglandinas, promoviendo así la quietud uterina.

Los mecanismos por los que las prostaglandinas ejercen sus efectos son complejos. Las PGF₂-alfa, PGE₁ y PGE₂ estimulan las contracciones miométricas, en tanto que la PGI₂ las inhibe. Las PGF₂-alfa se inhiben en presencia de progesterona. Los efectos sobre la contractilidad se cree están mediados por vías dependientes del calcio. Las prostaglandinas promueven la contractilidad por aumento de la formación de uniones estrechas, así como el control de los receptores de esteroides.

Basándose en estos hechos, muchos investigadores han tratado de demostrar que con la suplementación exógena de progesterona de manera preventiva, se prolonga el tiempo de la gestación y por ende puede ser empleada sistemáticamente en gestantes con alto riesgo de parto pretérmino. Es importante destacar que los estudios reconocidos hablan en favor del uso de progesterona como profiláctico en pacientes de riesgo, asintomáticas y que hasta la fecha no hay estudios confiables, que avalen su uso como tratamiento cuando haya síntomas manifiestos de amenaza de parto pretérmino, sin embargo, existen indicios que con el uso de progesterona disminuye la necesidad de usar tratamiento tocolítico convencional y de ser usados estos últimos, la progesterona potenciaría el efecto uteroinhibidor. En otro orden de ideas, hay que hacer mención que no sería significativo el empleo de una terapia que prolongue el tiempo de la gestación, sin que ello redunde en mejorar el pronóstico perinatal, por ello se tomó en cuenta en este estudio, la incidencia de morbilidad perinatal, medido por el ingreso de los recién nacidos en la unidad de patología neonatal.

Efectos colaterales

Sin embargo su relación con la lisis de esta formación, la producción de disparidad glándulo-estromal,^{19, 20} los potenciales efectos virilizantes en fetos femeninos (sobre todo de los derivados 19 norprogestágenos²¹ , además de los

posibles defectos cardíacos y de reducción de miembros, hicieron que se restringiera su uso en el embarazo.

Uso de la progesterona micronizada

Generalidades

Años más tarde, el redescubrimiento de la progesterona a partir de su utilización en forma micronizada, (ya señalada años atrás como una buena opción terapéutica por Maxson ²² hizo posible su uso en forma natural. Esto provocó la aparición de un sin número de inquietudes respecto de las aplicaciones de esta hormona en el cuidado del embarazo, sobre todo porque con en esta estructura era poco probable el desarrollo de efectos colaterales en el periodo de blástula, embrión y feto, lográndose entonces aprovechar sus cualidades de relajante del músculo uterino y haciendo posible obtener buenos resultados en el tratamiento de embarazo con actividad uterina. Esto hizo que algunos investigadores le confirieran ventajas incomparables en cuanto a continuación de la gestación, disminución del periodo de estancia hospitalaria y promoción del reingreso temprano del paciente en el ámbito productivo y entorno familiar.

Se conoce que la progesterona tiene un efecto inhibitorio sobre la contractilidad uterina ²³ y se considera que tiene una función fundamental en el mantenimiento del embarazo hasta su término. ^{24, 25}. En los estudios con animales la progesterona reduce la concentración de oxitocina ²⁶ y de los receptores alfaadrenérgicos ^{27, 28} en el miometrio, así como la síntesis local de prostaglandina F2 ²⁹.

La progesterona también es capaz de modificar la organización ultraestructural del miometrio al inhibir la aparición de las uniones intercelulares y evitar la contracción muscular coordinada ³⁰. En la bibliografía se han descrito diferentes vías de administración de la progesterona.

Éstas incluyen inyecciones intramusculares semanales desde las 16 hasta las 20 semanas y hasta las 36 semanas¹⁷ y supositorios vaginales diarios de progesterona

desde las 24 hasta las 34 semanas de gestación¹⁶. La seguridad del tratamiento con progesterona en el embarazo también está bien establecida³¹. Se han realizado varios estudios pequeños (Hartikainen 1980; Hauth 1983; Johnson 1975; LeVine 1964; Papiernik 1970) para probar el efecto de los agentes progestacionales para la prevención del trabajo de parto prematuro, pero una revisión sistemática a fines de los años ochenta³² concluyó que los agentes progestacionales no fueron efectivos para este propósito. Sin embargo, otro metanálisis³³ que analizó ensayos que utilizaron caproato de 17-alfa-hidroxiprogesterona sólo encontró una reducción significativa en el bajo peso de los recién nacidos del grupo de tratamiento.

Recientemente se ha reactivado el interés en el uso de agentes progestacionales para la prevención del parto prematuro en mujeres con alto riesgo gracias a la publicación de dos ensayos controlados aleatorios^{16, 17} que muestran una reducción en la tasa de partos prematuros entre las mujeres tratadas. Las revisiones sistemáticas recientes de la bibliografía muestran que la progesterona, cuando se utiliza para la prevención del trabajo de parto prematuro, es efectiva para reducir la incidencia de partos prematuros y el bajo peso de los recién nacidos^{34, 35, 36} y que se debe recomendar el tratamiento con agentes progestacionales a las mujeres con alto riesgo de parto prematuro³⁷.

Vía de Administración

Desde entonces, la vía oral ha resultado ser la ruta más aceptada, sin embargo, sabemos que la progesterona micronizada puede también ser usada por vía parenteral si se utiliza el vehículo adecuado^{38,42}, otra vía a ser considerada es la vaginal con la que se puede provocar concentraciones en suero dos o tres veces superiores que la toma de la misma cantidad por vía oral, debido a que evita el metabolismo hepático; por esta vía también se absorbe rápidamente teniendo un pico plasmático a las 4 horas con una concentración que cae de forma leve a las 9 horas con una permanencia de concentraciones aceptables durante varias horas más³⁸.

Con respecto a otras vías presenta menores niveles de progesterona en suero pero tiene mayor concentración en útero, además, sus niveles son más estables. Esto

indica una fuerte retención de esteroide en este órgano blanco³⁹, esta sería la responsable de una mejor implantación y además las supuestas actividades inmunosupresoras de la progesterona propiciaría el no rechazo del embrión y feto⁴⁰.

Efectos Colaterales

La progesterona natural es completamente inocua^{31,41}, algunas veces puede provocar somnolencia y depresión en la madre. No hay en absoluto toxicidad con respecto al producto.

Farmacodinamia y Farmacocinética

También es un tocolítico eficaz y sus efectos están relacionados con la inhibición de la PGF₂ α y la estimulación α - adrenérgica²⁸ al parecer reduciría los receptores α - adrenérgicos. También se contrapondría a las acciones del E2 disminuyendo los receptores de oxitocina²⁶. Disminuiría la aparición de uniones gap³⁹, y también inhibiría la organización del sincitio disminuyendo la propagación eléctrica y por lo tanto una coordinada contracción muscular⁴¹ evitando la labor de parto pretérmino⁴¹ y la amenaza de aborto.

4.3 Marco Legal

Para la ejecución del presente estudio, se tomó como basamento legal los Principios Éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, a saber: Código de Nüremberg⁴³ (1947) en sus numerales 1 al 10 y el Código de Ética Médica⁴⁴ (Acuerdo Ministerial 14660-A. Registro Oficial 5 de 17 de Agosto de 1992) Capítulo XX (artículos 119 al 121) que expresa:

- Art. 119.- El médico tiene la obligación de colaborar en la investigación científica en salud, así como el desarrollo de nuevas técnicas y métodos para la protección, recuperación y rehabilitación de los pacientes.
- Art. 120.- La investigación y experimentación en humanos, sólo será realizada por médicos capacitados, que observen los principios éticos y científicos establecidos, requiriendo obligatoriamente el consentimiento escrito de la

persona sujeta a dicha investigación o experimentación.

- Art. 121.- La experimentación en humanos con nuevos medicamentos o tratamientos de cualquier tipo será realizada por médicos altamente calificados, y en instituciones legalmente autorizadas para ello, previo consentimiento escrito del sujeto.

En lo concerniente al Consentimiento informado: Artículo 10 del Código de Núremberg ⁴³ (1947) y artículo 208 de la Ley Orgánica de Salud ⁴⁴ (2006), establece lo siguiente:

- La investigación científica tecnológica en salud será regulada y controlada por la autoridad sanitaria nacional, en coordinación con los organismos competentes, con sujeción a principios bioéticos y de derechos, previo consentimiento informado y por escrito, respetando la confidencialidad.

De la Declaración de Helsinki ⁴⁶ (Asamblea Médica Mundial 1964. Modificaciones: 1975, 1983, 1989, 1996 y año 2000):

- Artículo 20: “Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados”.
- Artículo 22: En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse que el individuo ha comprendido la información, el médico debe tener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para obtenerlo debe ser documentado formalmente ante testigos.
- Artículo 23: Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe tener especial cuidado cuando el individuo está

vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación

Principios Éticos Universales de la Experimentación con Seres Humanos (ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD) ⁴⁷

- El médico puede combinar la investigación con la atención médica, solo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico y terapéutico.
- Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no se dispone de procedimientos preventivos, terapéuticos probados.
- Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles, identificados por el estudio.
- El médico debe informar cabalmente al paciente de los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico paciente.
- Cuando los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos disponibles han resultado ineficaces en la atención de un enfermo, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos, y terapéuticos nuevos o no probados, si a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada.

5 FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

“La dosis de 600 mg de progesterona micronizada cada 8 horas es la que se asocia con una mejor control de la amenaza de parto prematuro”

6 METODO

6.1 Justificación de la elección del método

Ensayo clínico con control concurrente fue el estudio elegido debido a su carácter prospectivo y porque ayuda a comparar el efecto y el valor de una o más intervenciones, versus un control, en seres humanos con una condición médica. Los estudios experimentales sobre individuos, al que pertenece este diseño constituyen, en la investigación médica, el punto de encuentro de la epidemiología clásica y la epidemiología clínica. Aunque en la práctica médica actual un ensayo clínico aleatorio controlado se hace con una terapéutica contra otra, que es la norma aceptada, se juzgó conveniente compararlo con un grupo en el que no se utilizó el fármaco.

6.2 Diseño de la investigación

6.2.1 Criterios y procedimientos de selección de la muestra o participantes del estudio

Pacientes gestantes con amenaza de parto pretérmino, atendidas en el hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”. Los pacientes considerados como población de estudio cumplieron con los siguientes *criterios de selección*:

- Criterios de inclusión
 - Consentimiento informado
 - Gestante sin VIH/SIDA
 - Embarazo simple
 - Pacientes sin antecedentes de tumores de mama, enfermedad renal o hepática, antecedentes tromboembólicos o cualquier patología que contraindique la progesterona
 - Pacientes sin antecedente de patología uterina previa
 - Paciente sin antecedente de cirugía uterina previa excepto cesárea

- Criterios de exclusión
 - Defecto congénito.
 - Reacción adversa al compuesto farmacológico.
 - Solicitud de abandono de participación del estudio.
 - Diagnóstico confirmado de ruptura prematura de membranas.

La muestra inicial (137 gestantes) se escogió, de manera no aleatoria y por conveniencia todos los casos sucesivos que hayan sido considerados como población de estudio posteriormente, para la asignación de los grupos, se realizó un muestreo aleatorio simple doble ciego, donde el investigador elaboró un listado de números arábigos (del 1 al 137), donde se anotaron las pacientes en el orden en que fueron reclutadas para el estudio, a cada paciente se le asignó secuencialmente un grupo en la hoja de recolección de datos identificada con una letra (A, B, C o D), que correspondía con las distintas dosis (200, 400, 600 mg o ninguna)

6.3 Variables

6.3.1 Operacionalización de variables

Variable	Dimensión	Indicador	Fuente
<i>Independiente</i>			
*Dosis de progesterona	*200 mg TID *400 mg TID *600 mg TID *Ninguna	*Cantidad de sustancia activa administrada *Intervalo de administración	*Prescripción médica *Reporte de enfermería
<i>Dependiente</i>			
*Control del cuadro de amenaza de parto pretérmino	*Prolongación del embarazo *Duración de la contracción 1 hora después de la administración de progesterona *Espaciamiento de la contracción uterina	*Días de duración del embarazo *Tiempo de la contracción en segundos *Intervalo de tiempo entre cada contracción	*Evolución obstétrica

Variable	Dimensión	Indicador	Fuente
*Control del cuadro de amenaza de parto pretérmino <i>Confusores</i>	*Disminución del número de partos pretérminos	*Reducción del número absoluto de partos pretérminos	*Evolución obstétrica
*Edad Materna	*10-19 *20-29 *30-39 *40-49	*Años de vida	*Anamnesis
*Edad del embarazo	*<28 semanas *28-32 semanas *33-37 semanas *38-42 semanas *> 42 semanas	*tiempo de embarazo	*Historia clínica

Tabla 6-1: Matriz de operacionalización de variables

6.3.2 Definición operacional de términos

- **Amenaza de parto pretérmino:** Cuadro patológico presente en un embarazo de más de 22 semanas y menos de 38 semanas: Reporte Dicotómico de la presencia o no de un cuadro caracterizado por actividad uterina en una mujer embarazada cuya sintomatología presenta molestias hipogástricas percibidas por la paciente y expresadas de manera subjetiva como contracciones referidas a región lumbar, sin carácter permanente, con presencia o no de sangrado rutilante en poca cantidad o no, episódicas sin cambios cervicales en útero, y cuya sintomatología no corresponden a un cuadro gastrointestinal, muscular o urológico con evidencia ecográfica de que no existe aborto diferido o inminente.
- **Tratamiento Farmacológico:** Referencia textual de la administración de tratamiento con progesterona (variable cualitativa).
- **Disminución de parto pretérmino:** Variable cuantitativa discreta. Proporción que evalúa la disminución del número de parto pretérminos.
- **Prolongación del embarazo:** Variable cuantitativa discreta. Prolongación del embarazo en días completos (aún si existiera fracción), desde el día de su administración hasta la ocurrencia del parto.

- **Alivio de la sintomatología:** Variable cualitativa nominal para reportar la ausencia de la sintomatología expresada en horas completas, no en fracción; que es medida desde la administración de la primera dosis hasta la desaparición de la patología.
- **Efectos colaterales del fármaco:** Variable cualitativa nominal. Atribuibles al uso de progesterona, consideradas en el estudio son cefalea, sedación, mareos, mastodinia, dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, cansancio, mialgias o artralgias, labilidad emocional, irritabilidad, rinorrea, estornudos, tos, secreción vaginal anormal y disuria, no atribuibles a otras causas. un médico del Departamento Materno Infantil en un reporte escrito.

6.3.3 Técnica de recolección de la información

Las pacientes escogidas, fueron asignadas a los diferentes grupos, tan pronto como esto sucedió se procedió a hacerle conocer los alcances del tratamiento y se les solicitó el consentimiento escrito para participar en el programa. A cada paciente se le asignó una hoja de recolección de datos de uso individual y exclusivamente llenado por el investigador, guardando el derecho a la privacidad según lo establecidos internacionalmente. En la hoja se hizo constar la información rellenando los espacios de los literales con ayuda de los datos proporcionados por la paciente y en el informe de los exámenes complementarios.

Luego de realizado esto, a las integrantes de los grupos A – B y C se les administró progesterona natural micronizada por vía vaginal (fondo de saco posterior) 200/400/600 mg. cada 8 horas con reducción progresiva de la dosis cada 24 horas después de la desaparición de la sintomatología hasta la desaparición del cuadro por 48 horas. La evaluación de la actividad uterina se evaluó mediante semiología obstétrica.

También se obtuvo información acerca de sintomatología sobreañadida después del tratamiento y que estuvo en relación a las acciones ya descritas, estos datos también se consignaron en la hoja de recolección de datos descrita.

Se interrogó a la paciente todos los días hasta que le fuera otorgada el alta hospitalaria, y se le indicó su seguimiento a través de consulta externa de alto riesgo. En caso de concluir el parto en la institución se les pidió ubicar al médico responsable del trabajo para consignar los datos al nacimiento.

6.3.4 Técnicas de análisis de la información

Para el análisis estadístico se emplearon la prueba de Kolmogorov-Smirnoff y la prueba de Homogeneidad de X^2 considerándose significativos valores de $P < 0.001$

Para el análisis estadístico se utilizó la aplicación de análisis avanzado de Excel de Microsoft Office 2010 ®.

7 PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Al final del estudio, se logró reclutar una muestra de 137 pacientes, las cuáles fueron distribuidas según la dosis de progesterona natural micronizada administrada junto al tratamiento tocolítico.: GRUPO A (23,4%) con 200 mg, GRUPO B (24%) con 400 mg, GRUPO C (26,3%) con 600 mg y el GRUPO D (26,3%) que no recibió el medicamento. No se registraron diferencias estadísticamente significativas entre la cantidad de pacientes por grupos ($p > 0.05$) (Tabla 6-1).

Tabla 7-1: Distribución de las mujeres por grupos según dosis de progesterona recibida. Hospital Regional del IESS “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” Guayaquil, Ecuador. 2010 – 2011

GRUPO	MILIGRAMOS	f	%	P
A	200	32	23,4%	0.52
B	400	33	24,1%	
C	600	36	26,3%	
D	NINGUNO	36	26,3%	
TOTAL		137	100%	

Fuente: Hoja de Recolección de Datos

Las semanas de embarazo de las diferentes pacientes incluidas en el estudio no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas según el grupo al que fueron asignados según la dosis de progesterona administrada en el tratamiento tocolítico ($P > 0.05$) (Tabla 6-2).

La edad de las pacientes incluidas en el estudio no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de asignación del tratamiento ($P > 0.05$) (Tabla 6-3)

Tabla 7-2: Distribución de la población de pacientes incorporadas en el estudio según las semanas de embarazo

SEMANAS	DOSIS DE PROGESTERONA NATURAL MICRONIZADA								P
	NINGUNA	200 mg	400 mg	600 mg	NINGUNA	200 mg	400 mg	600 mg	
	f				%				
32	5	5	2	6	14%	16%	6%	17%	0.12
33	7	4	7	4	19%	13%	21%	11%	
34	8	5	12	10	22%	16%	36%	28%	
35	7	8	4	6	19%	25%	12%	17%	
36	5	8	5	3	14%	25%	15%	8%	
37	4	2	3	7	11%	6%	9%	19%	
TOTAL	36	32	33	36	100%	100%	100%	100%	

Fuente: Hoja de Recolección de Datos

Tabla 7-3 Distribución de la población de pacientes incorporadas en el estudio según las edad de las pacientes

AÑOS	DOSIS DE PROGESTERONA NATURAL MICRONIZADA								P
	NINGUNA	200 mg	400 mg	600 mg	NINGUNA	200 mg	400 mg	600 mg	
	f				%				
10 a 19	1	1	0	0	3%	3%	0%	0%	0.07
20 a 29	19	19	24	18	53%	59%	73%	50%	
30 a 39	13	11	9	15	36%	34%	27%	42%	
40 a 49	3	1	0	3	8%	3%	0%	8%	
Total	36	32	33	36	100%	100%	100%	100%	

Fuente: Hoja de Recolección de Datos

Se puede observar que la distribución de partos que concluyeron a término y pretérmino fue significativamente diferente según las dosis de progesterona utilizadas en el tratamiento tocolítico (P 0.001). Así la proporción de pacientes cuyos embarazos concluyeron a término luego de haber presentado un cuadro de amenaza de parto pretérmino fue más reducido en el grupo en cuyo tratamiento tocolítico no se empleó progesterona micronizada (61%) y este se fue elevando de manera progresiva conforme se elevó la dosis, llegando a ser del mucho mayor el número de embarazo que concluyeron a término cuando se utilizó 600 mg de progesterona. (97%) (Tabla 6-4).

Incluso el uso de 200 mg de PM frente a no emplearlo, representó una diferencia estadísticamente significativa de partos a término (61% vs 72%; D 0,49 = P 0.001). Lo mismo sucedió entre el uso de 400 mg de PM frente al uso de solo 200 mg (88% vs 72%; D 0,60 = P 0.001) y entre el uso de 600 mg de PM frente a 400 mg (88% vs 97%; D 0,90 = P 0.001) (Tabla 6-4).

Tabla 7-4: Distribución de los casos de amenaza de parto pretérmino que terminaron en partos a término según la dosis de progesterona micronizada utilizada en el tratamiento tocolítico.

AÑOS	DOSIS DE PROGESTERONA NATURAL MICRONIZADA								
	NINGUNA	200 mg	400 mg	600 mg	NINGUNA	200 mg	400 mg	600 mg	Valor D
	f				%				
TERMINO	22	23	29	35	61%	72%	88%	97%	0.316
PRETERMINO	14	9	4	1	39%	28%	12%	3%	
Total	36	32	33	36	100%	100%	100%	100%	

Fuente: Hoja de Recolección de Datos

El número de semanas por las que pudo ser extendido el embarazo con amenaza de parto pretérmino fue estadísticamente mayor mientras fue más elevada la dosis administrada ($P < 0.001$). Esta diferencia pudo evidenciarse desde la dosis de 200 mg., en relación al grupo que no recibió progesterona en el tratamiento tocolítico ($P 0.001$) (Tabla 6-5)

**Tabla 7-5: Efectos adversos más frecuentes por cada grupo de estudio.
Hospital Regional del IESS “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” Guayaquil,
Ecuador. 2010 – 2011**

SEMANAS	DOSIS DE PROGESTERONA NATURAL MICRONIZADA								Valor X^2
	NINGUNA	200 mg	400 mg	600 mg	NINGUNA	200 mg	400 mg	600 mg	
	f				%				
0	8	1	1	0	22%	3%	3%	0%	32.09
1-2	8	5	7	5	22%	16%	21%	14%	
3-4	11	15	11	12	31%	47%	33%	33%	
5-6	8	8	13	14	22%	25%	39%	39%	
7-8	1	3	1	5	3%	9%	3%	14%	
Total	36	32	33	36	100%	100%	100%	100%	

Fuente: Hoja de Recolección de Datos

Mientras mayor fue la dosis de progesterona, mayores fueron los efectos adversos ($P < 0.001$). La sedación fue el efecto adverso más frecuente en el grupo al que se le administró 600 mg de progesterona con 78%, mientras que en el grupo al que no se le administró este fármaco no reportó este efecto adverso. Los mareos también fueron más frecuentes en el grupo con la dosis más alta de progestágeno (38%), y fue bajo en el grupo al que este no le fue proporcionado en el tratamiento tocolítico (Tabla 7-4).

Los efectos adversos no tuvieron una diferencia significativa entre los grupos a los que no se les administró progesterona micronizada y en los que este fármaco se administró a dosis de 200 mg ($P > 0.05$). En el grupo que recibió 400 mg los efectos fueron significativamente mayores que en el grupo que recibió 200 mg, especialmente en lo referente a la sedación (36% vs. 8%; $P < 0.001$). Esto también fue evidente cuando se administró 600 mg ya que en este grupo los efectos adversos fueron aún mayores ($P < 0.001$) que cuando se empleó 400 mg., nuevamente especialmente en sedación (78% vs. 36%) y mareos (38% vs. 15%)

**Tabla 7-6: Efectos adversos más frecuentes por cada grupo de estudio.
Hospital Regional del IESS “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” Guayaquil,
Ecuador. 2010 – 2011**

EFECTO ADVERSO	GRUPOS								Valor X^2
	600 mg		400 mg		200 mg		NINGUNA		
	f	%	f	%	f	%	f	%	1173,7
Sedación	25	78%	12	36%	3	8%	0	0.0%	
Mareos	12	38%	5	15%	2	6%	2	5.6%	
Cefalea	8	25%	4	12%	1	3%	3	8.3%	
Vómitos	6	19%	2	6%	4	11%	1	2.8%	
Sensibilidad Mamaria	2	6%	3	9%	1	3%	0	0.0%	
Estreñimiento	10	31%	2	6%	1	3%	0	0.0%	
Nauseas	6	19%	0	0%	1	3%	0	0.0%	
Total	32		33		36		36		

Fuente: Hoja de Recolección de Datos

8 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Es importante señalar que la administración de progesterona se administró, en este estudio, en el marco de la administración de un tratamiento tocolítico estándar, ya que este fármaco no tiene un efecto inmediato. De hecho, un estudio efectuado por Chawanpaiboon y cols., demostró que el uso de nifedipino tuvo un efecto significativamente más rápido que cuando se utilizó progesterona aunque a mediano plazo ambos se relacionaron con un efecto uteroinhibidor sin diferencias estadísticamente significativas.

Para algunos autores, la progesterona se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino. Esto seguramente se debe a la alto poder uteroinhibidor de la progesterona debido a las altas concentraciones que esta sustancia alcanza en el tejido uterino como evidencia el Orth y cols., en un estudio efectuado en muestras histológicas de 28 mujeres sometidas a cesárea.

Aunque estudios como el de Glover y cols, reportan que la dosis de 200 mg dos veces al día no determina una ventaja estadísticamente significativa ($P= 0.19$) en el aplazamiento del parto sobre placebo para el manejo del parto pretérmino, en el estudio actual se puede encontrar que existió una significativa en el número de semanas que se pudo prolongar el cuadro de APP. Inclusive el estudio de Cetingo y cols., muestra un aplazamiento estadísticamente significativo ($P < 0.05$) con el uso de 100 mg de progesterona

En la investigación actual, los datos mostraron como efectos más importantes en los pacientes que recibieron todas las dosis, la sedación, los mareos, náuseas y vómitos, los cuales fueron más frecuentes mientras más alta fue la dosis. Sin embargo en estudios como el de Benifla y cols, en los que se utilizaron dosis de 900 a 1200 mg al día se ha reportado que a estas dosis es muy frecuente la presencia de colestasis encontrando incluso que la frecuencia es significativamente más alta ($P < 0.001$) entre la dosis de 900 y 1200 mg al día. También Magnin y cols, ha informado de citolisis hepática, pero tampoco existió entre estos pacientes un cuadro que

pudiera orientar hacia este diagnóstico.

9 CONCLUSIONES

La dosis de 600 mg de progesterona es, según demuestra el estudio, la dosis óptima como coadyuvante del tratamiento tocolítico para manejar la amenaza de parto pretérmino y prolongar la gestación, permitiendo que en muchos casos, el embarazo concluya de término.

Si bien el uso de esta dosis también se relaciona con la aparición de un riesgo más elevado de desarrollar efectos colaterales, los que se pueden presentar como causa de la administración de este fármaco, pueden ser tratados con éxito permitiendo que el tratamiento se pueda administrar y continuar en las pacientes logrando el máximo de confort.

En todo caso la dosis de 200 y 400 mg de progesterona micronizada también mostró un buen desempeño con disminución de los efectos colaterales, según se disminuye la concentración del fármaco.

En relación a las conclusiones presentadas, se pueden realizar las siguientes recomendaciones:

- Utilización de la progesterona micronizada a dosis de 600 mg como coadyuvante del tratamiento tocolítico en los casos de difícil manejo, con una disminución progresiva de la dosis luego del control de la sintomatología luego del control del cuadro.
- Empleo de la progesterona micronizada a dosis de 400 mg y 200 mg de manera rutinaria para el tratamiento tocolítico de las pacientes con amenaza de parto pretérmino atendidos en el hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”.
- Informar sobre los efectos adversos que se espera con más frecuencia en las pacientes que inician tratamiento tocolítico con progesterona micronizada por amenaza de parto pretérmino.

10 VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Aunque se pudiera sostener que al no haberse elegido la muestra de manera aleatoria disminuye el valor del trabajo, es necesario recordar que el trabajo fue un ensayo clínico en el que se asignaron aleatoriamente los pacientes a los diferentes esquemas terapéuticos lo que disminuye la posibilidad del sesgo y salva la dificultad del inicio del trabajo. Además se realizó la comparación de varias dosis y de un grupo en el que se utilizó una terapia tocolítica estándar, lo que hizo posible la comparación con una forma de tratar previa que es la recomendación actual.

A pesar de que se hubiera preferido que las clases tuvieran dimensiones similares, por aspectos de criterios de exclusión esto no fue posible, y en algunas ocasiones los datos de las pacientes tuvieron que ser excluidas, ya que se ponderó más necesario que los pacientes cumplieran estrictamente los criterios de selección para evitar el error sistemático.

Es el pensamiento del autor, que el trabajo cumple con los requisitos indispensables para que la información que establece la dosis óptima de progesterona micronizada para el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino sea aceptada como válida, ya que es producto de una investigación apegada en lo posible al método científico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFIA

1. Aboab J, Louis B, Jonson B, Brochard L. Relation between Pao₂/ Fio₂ ratio and Fio₂: a mathematical description. *Intensive Care Med* 2006; 32:1494–1497
2. Arias J, Balibrea J. Utilización de índices de gravedad en la sepsis. *Cir Esp* 2001; 70(6):314-323.
3. Astle, S. , Slater DM, Thornton S. The involvement of progesterone in the onset of human labor. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive*; 2003; 108(2):177-81.
4. Australasian Collaborative Trial of Vaginal Progesterone Therapy. Ongoing study. Collaborative. Australasian Collaborative trial of Vaginal Progesterone Therapy. <http://controlled-trials.com>. (Consulta: octubre 24, 2005). 2005
5. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW). Australia's mothers and babies 2000. National Perinatal Statistics Unit Bamberger, A. et al. 1999. Dissociative glucocorticoid activity of medroxyprogesterone acetate in normal human lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab*; 2003; 84:4055-4061
6. Benifla J, Dumont M, Levardon M, Foucher E, Cadiot G, Crenn-Hebert C, Heid M, Lelaidier C, Rosenbaum A, Bernuau J, Erlinger S, Frydman R, Madelenat P. Effects of micronized natural progesterone on the liver during the third trimester of pregnancy. *Contracept Fertil sex*. 1997 feb; 25(2):15-9.
7. Bernard Gr, Artigas A, Brigham Kl, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall J, Morris A, Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:818–824
8. Bittas RE, Yamasaki AA, Sasaki S, Zugaib M. Cervical fetal fibronectin in patients at increased risk for preterm delivery. *Am J Obstetric Gynecology*; . 2000; 175:178-181
9. Castañón-González Ja, León-Gutierrez Ma, Gallegos-Pérez H, Pech-Quijano J, Martínez-Gutiérrez M, Olvera-Chávez A. Pulmonary mechanics oxygenation index, and alveolar ventilation in patients with two controlled ventilatory modes a comparative crossover study. *Cir Cir* 2003; 71(5):374-8.

10. Catalán S, Sosa E, Gonzáles N, Serial M, Rausch R, Gutiérrez G, Ojeda J, Lazzeri S, Lombardo S. Relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno como marcador de mortalidad en pacientes críticos. Comunicaciones científicas y tecnológicas. Resumen: 2004; M-068.
11. Cetingo E, Cam C, Sakalli M, Karateke A, Celik C, Sancak A. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. Arch Gynecol Obstet 2011;283(3):423-9.
12. Chawanpaiboon S, Pimol K, Sirisomboon R. Comparison of success rate of nifedipine, progesterone, and bed rest for inhibiting uterine contraction in threatened preterm labor. J Obstet gynaecol res 2011 (epub ahead of print).
13. Clarke, M. y Oxman, AD. Assessment of study quality. Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.0 [Updated March 2003] ; Section 6. In: The Cochrane Library [database and disk on CDROM] . The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; Issue 2. 2003.
14. Clarke, M. y Oxman, A. Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.0 [Updated March 2003]. In: The Cochrane Library [database on CDROM] The Cochrane Collaboration: Oxford Update Software; Issue 2. 2003.
15. Colín V, Monares E, Sánchez C, Elizalde J, Poblán M, Aguirre J, Martínez J. Índices de oxigenación como factores pronósticos en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en etapa temprana y tardía. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 2008; 22(3):131-142;
16. Collaborative. 2005. Double blind randomized placebo controlled trial of progesterone for the prevention of preterm birth in twins. <http://controlled-trials.com>. (Consulta: octubre 24, 2005).
17. Croce M, Fabian T, Davis K, Gavin T. Early and late acute respiratory distress syndrome: Two distinct clinical entities. J Trauma 1999;46(3):361-6.
18. Crowther, C. Collaborative. Email: caroline.crowther@adelaide.edu.au. Vaginal progesterone to reduce the risk of another preterm birth. Ongoing study. April. Crowther C. 2005. Australasian Trial. 2004
19. Da Fonseca, E., Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. 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. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 2003; 188(2):419-24. }
20. Da Fonseca E., Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Uterine contraction monitoring in pregnant women using vaginal natural progesterone. *Journal of Perinatal Medicine*; 2001; 29 Suppl 1(Pt 2):525.
 21. Demory D, Pierre M, Anal J, Donati S, Forel J, Gainnier M, Brégeon F, Papazian L. High-frequency oscillatory ventilation following prone positioning prevents a further impairment in oxygenation. *Crit Care Med*. 2007; 35:106–111.
 22. Eissa NT, Ranieri VM, Corbeil C, Chasse M, Braidy J, Milic-Emili J. Effect of PEEP on the mechanics of the respiratory system in ARDS patients. *J Appl Physiol*. 1992; 73:1728-35.
 23. El-Khatib M, Jamaledine G. A new oxygenation index for reflecting intrapulmonary shunting in patients undergoing open-heart surgery. *Chest*. 2004; 125:592–596.
 24. El-Khatib, Bou-Khalil P. Inicial relevance off the PaFi ratio. *Critical Care*. 2008 12:407.
 25. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales HS, Saenz G, Moseincon M, Bachetti P. Impact of positive end-expiratory pressure on the definition of acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2003; 29:1936–1942
 26. Facchinetti, F., Paganelli S, Comitini G, Dante G, Volpe A. Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstetric Gynecolog y*. 2007; 196(5):453.e1-4; discussion 421
 27. Fagon Fj, Chastre J. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in ALI/ARDS patients. *Eur Respir J* 2003; 22:77S-83s..
 28. Fan E, Needham D, Stewart TL. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2005; 294(22):2889-2896.
 29. Ferguson Nd, Frutos-Vivar F, Esteban A, Fernández P, Aramburu J, Nájera L, Stewart T. Acuterespiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med* 2005; 33:2228–2234

30. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007; 357(5):462-9.
31. Galicia, J. Enfermedad periodontal y Amenaza de parto pretérmino. Trabajo de Tesis de postgrado Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto. 2002.
32. Glover MM, McKenna DS, Dowing CM, Smith DB, Croom CS, Sonek JD. A randomized trial o micronized progesterone for the prevention of recurrent preterm birth. *Am J perinatal* 2011; 28(5):377-81.
33. Goldenberg R. The Management of preterm labor. *Obstetrics and Gynecology*, 2002; 100(5), 1020-1037
34. Gomez R, Galasso M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Gonçalves L, Treadwell M. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstetric Gynecology*; 1994; 171: 956-64
35. Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutic.* 8va.Edición. Editorial Panamericana. 1994.
36. Neff MJ, Rubenfeld GD. Clinical epidemiology of acute lung injury. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2001; 237-246.
37. Gordo-Vidal F, Gómez-Tello E, Palencia-Herrejón E, Latour-Pérez J, Sánchez-Artola B, Díaz-Alersi R. PEEP alta frente a PEEP convencional en el síndrome de distrés respiratorio agudo. Revisión sistemática y metaanálisis. *Med Intensiva*; 2007; 31(9):491-501.
38. Greene M. Progesterone and preterm delivery - deja vu all over again. *New England Medical Journal*; 2003; 348:2453-5
39. Grenvik A. Optimal PEEP. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1978; 70:165-71
40. Haluska GJ, Wells TR, Hirst JJ, Brenner RM, Sadowsky DW, Novy MJ. Progesterone receptor localization and isoforms in myometrium, decidua,

and fetal membranes from rhesus macaques: evidence for functional progesterone withdrawal at parturition. *Journal of the Society for Gynecological Investigation*; 2002; 9(3):125-36.

41. Helsinsky, P. Declaración de Helsinki. La Asamblea Médica Mundial 1964. Modificaciones: 1975, 1983, 1989, 1996 y año 2000; 2000.
42. Henderson D, Wilson T. Reduced binding of progesterone receptor to its nuclear response element after human labor onset. *Am J Obstetric Gynecol.* 2001; 185:579-585
43. Hobel CJ, Ross MG, Bemis RL, Bragonier JR, Bear M, Mori B. West Los Angeles preterm birth prevention project (LAPPP): program impact. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*; 1992; 166:363.
44. How H, Huang ZH, Zuo J, Lei ZM, Spinnato JA 2nd, Rao CV. Myometrial estradiol and progesterone receptor changes in preterm and term pregnancies. *Obstetric Gynecology.* 1995; 86:936-940
45. Iams, J. Supplemental progesterone to prevent preterm birth. *American Journal Obstetrics and Gynecology*; 2003; 188(2):303.
46. Jiménez Guerra Saúl D. Sepsis en pacientes con ventilación artificial mecánica *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias* 2003; 2 (4): 35-37
47. Karbing D, Kajaergaard S, Smith B, Espersen K, Allerod C, Andreassen S, Rees S. Variation in the PaO₂/FiO₂ ratio with FiO₂: mathematical and experimental description, and clinical relevance. *Crit Care.* 2007;11:R118. 2007.
48. Kirby RR, Downs JB, Civetta JM, Modell JH, Dannemiller FJ, Klein EF, et al. High level positive end expiratory pressure (PEEP) in acute respiratory insufficiency. *Chest.* 1975; 67:156-63.
49. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 1992, 18:319-321.
50. Lamas M, Fernández P. El Consentimiento informado en los ensayos clínicos. *Fisterra.com.*, Madrid, 29-03-01
51. Laskarin G, Tokmadzić VS, Strbo N, Bogović T, Szekeres-Bartho J, Randić L, Podack ER, Rukavina D. Progesterone induced blocking factor mediates progesterone induced suppression of decidual lymphocyte cytotoxicity. *Am J Reprod Immunology*; 2002;48:201-209

52. Levy MM. Optimal peep in ARDS. Changing concepts and current controversies. *Crit Care Clin.* 2002;18:15v-vi
53. Levy MM. PEEP in ARDS-how much is enough? *N Engl J Med.* 2004; 351:389-91.
54. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, Jones L, Deligdisch L, Garite TJ. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med;* 1991; 325: 669-74
55. London JC, Jeyasuria P, Faust JM, Wilson JW, Mendelson CR. A decline in the levels of progesterone receptor coactivators in the pregnant uterus at term may antagonize progesterone receptor function and contribute to the initiation of parturition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Aug 5;100(16):9518-23.
56. López, A. Mechanism of labor - biochemical aspects. *BJOG.* 2003 Apr;110 Suppl 20:39-45.
57. Lumley, J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *BJOG.* 2003, 110(Suppl 20):3-7.
58. Magnin G, de Meeus JB, Sarfati R, Chaouchi O, Paillat A. Hepatic cytolysis caused by tocolytic treatment
59. Mancebo J. PEEP, ARDS, and alveolar recruitment. *Intensive Care Med.* 1992;18:383-5.
60. Manzo E, Mayo R, De la Cruz J. La corrección del índice de oxigenación en los pacientes críticos al nivel de la ciudad de México. *Med Crit Terp Inten* 2008; 22:1:25-35.
61. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacher F, Munson M. Births: final data for 2002. *National Vital Statistics Report.* Vol. 52(10), National Center for Health Statistics: 2003; 1-113.
62. Martinez M, Diaz E, Joseph D, Villagra A, Mas A, Fernandez R, Blanch L. Improvement in oxygenation by prone position and nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1999;25(1):29-36.
63. Matamis D, Lemaire F, Harf A, Brun-Buisson C, Ansquer JC, Atlan G. Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome. *Chest.* 1984;86:58-66

64. Mazor M, HersHKovitz R, Chaim W, Levy J, Sharony Y, Leiberman JR, Glezerman M. Human Preterm birth is associated with systemic and local changes in progesterone/17 β -estradiol ratios. *Am J Obstetric Gynecology*; 1994; 171:231- 236
65. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*. 2003 Jun 12; 348(24):2379-85.
66. Meis PJ, Aleman A. Progesterone treatment to prevent preterm birth *Drugs*. 2004;64(21):2463-74.
67. Meis PJ, Connors N. Progesterone treatment to prevent preterm birth. *Clin Obstet Gynecol*. 2004 Dec;47(4):784-95; discussion 881-2.
68. Meis, P. Society for Maternal-Fetal Medicine. 17 hydroxyprogesterone for the prevention of preterm delivery. *Obstet Gynecol*. May; 2005; 105(5 Pt 1):1128-35. Review.
69. Merlani P, Garnerin P, Diby M, Ferring M, Ricou B. Quality improvement report: linking guideline to regular feedback to increase appropriate requests for clinical test; blood gas analysis in intensive care. *BMJ* 2001; 323:620–624;
70. Mesiano S, Chan EC, Fitter JT, Kwek K, Yeo G, Smith R. Progesterone withdrawals and estrogen activation in human parturition are coordinated by progesterone receptor an expression in the Myometrium. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87:2924-2930
71. Murray JF, Matthay MA, Luce JM. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. Sep 1988;138(3):720-3.
72. Nüremberg P. Código de Nüremberg. OMS/Normas éticas sobre experimentación en seres humanos. URL: <http://www.scielo.sa.cr>. 1947.
73. Ojeda J, Sosa L, Lazzeri S, Sosa F, Sosa E, Guitiérrez G, González N, Catalán S. Compromiso pulmonar primario y secundario en pacientes críticos. *Comunicaciones científicas y tecnológicas*. Resumen: 2003. M-063.

74. Olvera Ci, Elizalde J, Martínez J. Adherencia a las recomendaciones en ventilación mecánica en la unidad de terapia intensiva. *Med Crítica* 2004; 118:5-10.
75. Olvera GC, Web S, Marshall R, Bellingan G. Only in pulmonary ARDS is hypoxemia related to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165(8):A218.
76. Organización Mundial de la Salud. (OMS). Principios éticos Universales de la Experimentación con Sujetos Humanos Conferencia en el Curso de Medicina Legal, del Postgrado Tomado desde: URL:<http://www.scielo.sa.cr>.
77. Orth TA, Shi SQ, Williamson K, Shi L, Chambliss L, Coonrod DV, Balducci J, Garfield RE. Additive inhibitory effects of progesterone and sodium nitroprusside on uterine contractility during pregnancy. *Reprod Sci* 2011 (18): (Epub Ahead of print.)
78. Padrón A, Puga M, Ayala J. Alonso T. Salazar T, Quiñonez A. Factores pronósticos en el distress respiratorio agudo. *Rev Cub de Med INte Emerg.* 2003: 2(46-54),
79. Pieber D, Allport VC, Hills F, Johnson M, Bennett PR. Interactions between progesterone receptor isoforms in myometrial cells in human labour. *Molecular Human Reproduction*; 2001, 7 (9):875-9.
80. Pelosi P, Caironi P, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary forms of acute respiratory distress syndrome. *Seminars in Respiratory & Critical Care Medicine* 2001; 22(3):259-268.
81. Pelosi P, D'onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi V, Barbas C, Chiaranda M, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J* 2003; 22:48S-56s.
82. Perren A. High versus low PEEP in ARDS. *N Engl J Med.* 2004;351:2128-9.
83. Pesenti A, Fumagalli R. PEEP: blood gas cosmetics or a therapy for ARDS? *Crit Care Med.* 1999;27:253-4.
84. Petrini JR, Callaghan WM, Klebanoff M, Green NS, Lackritz EM, Howse JL. Estimated effect of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate on preterm birth in the United States. *National Office. Obstet Gynecol.* 2005 Feb;105(2):267-72.

85. Piccinni P, Dan M, Barbacini S, Carraro R, Lieta E, Marafon S, Zamperetti N, Bendolan A, D'intini V, Tetta C. Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2006; 32:80–86.
86. Rice T, Wheeler A, Bernard G, Hayden D, Schoenfeld D, Ware L, National Institutes Of Health, National Heart, Lung, And Blood Institute Ards Network. Comparison of the SpO₂/FIO₂ Ratio and the PaO₂/FIO₂ Ratio in Patients With Acute Lung Injury or ARDS *Chest* 2007; 132;410-417;
87. Rodríguez O, Rodríguez OB, Malberty J. Índice de oxigenación arterial en pacientes con sepsis respiratoria ventilados. *MEDISAN* 2010; 14(2):225.
88. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med.* 2007 Aug 2;357(5):454-61.
89. Sosa L, Ojeda J, Laprovitta J, Bengoa N. Uso del Score SOFA para detectar el síndrome de disfunción orgánica múltiple en pacientes críticos. *Comunicaciones científicas y tecnológicas Resumen* 2006; M. 101.
90. Spong, C. Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Pregnancy and Perinatology Branch, National Institute of Child Health and Human Development, Obstet Gyn ecol.* 2007 Aug; 2007; 110(2 Pt 1):405- 15. Review.
91. Spong CY, Meis PJ, Thom EA, Sibai B, Dombrowski MP, Moawad AH Progesterone for prevention of recurrent preterm birth: impact of gestational age at previous deliver y National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstetric Gynecol.* 2005, 193(3 Pt 2):1127-31.
92. Stoppit, N. Double blind randomized placebo controlled trial of progesterone for the prevention of preterm birth in twins. Ongoing study. 2005.
93. Szekeres-Bartho J, Barakonyi A, Par G, Polgar B, Palkovics T, Szereday L. Progesterone as an immunomodulatory molecule. *Int Immunopharmacol.* 2001 Jun;1(6):1037-48.
94. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the

- acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* May 4 2000;342(18):1301-8.
95. The NHLBI ARDS Clinical Trials Network. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med.* May 25 2006;354(21):2213-24
96. Tobin MJ. Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* May 4 2000;342(18):1360-1
97. Viegas, D. Amenaza de Parto Prematuro. En: D Viegas (ed), *Consulta Prenatal* (3° ed). Barquisimeto: Fondo Editorial UCLA 2001; 170-175.
98. Wagner Pd. Assessment of gas exchange in lung disease: balancing accuracy against feasibility. *Crit Care.* 2007; 11:182.
99. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* May 4 2000;342(18):1334-49.
100. Zenón L, Ledesma C, Sotelo M. Ojeda J. Compromiso respiratorio evaluado por el índice PAFI. *Comunicaciones científicas y tecnológicas.* 2009

ANEXOS

Anexo 1: Formulario de recolección de información

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE GRADUADOS- POSTGRADO GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA**

**EVALUACIÓN DE LA DOSIS ÓPTIMA DE PROGESTERONA NATURAL
PARA TRATAR LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO EN EMBARAZOS
DE MÁS DE 32 SEMANAS. HOSPITAL 'DR. TEODORO MALDONADO
CARBO'. 2010-2011**

Responsable: RP

- 1 Formulario
- 2 Historia clínica: CI
- 3 Edad: años
- 4 Edad del embarazo al momento del cuadro: semanas
- 5 Dosis: 200 mg 400 mg 600 mg
- Duración de la contracción 1 hora después de la administración de la
- 6 progesterona: minutos
- 7 Tiempo de prolongación del embarazo después de controlado el cuadro
 semanas
- 8 Número de contracciones en 10 minutos una hora después de la
administración de la progesterona:
- 9 Parto Pretérmino Sí No
10. Efectos Adversos

Anexo 2: Base de datos

Formulario	Historia clínica	Edad Paciente	Edad del embarazo	dosis	duracioncontrac10min	numcontracciones10min	Prolongacionsem	partopretérmino	Columna1
1	614215	23	34	No	25	4	0	Sí	34
2	500120	26	35	200	0	0	3	No	38
3	625782	31	33	400	0	0	5	No	38
4	592871	30	35	600	20	1	1	Sí	36
5		20	35	200	10	1	3	No	38
6	6168743	25	34	400	10	4	1	No	35
7	614241	25	33	No	0	0	5	No	38
8	570162	32	34	400	15	2	0	Sí	34
9	613023	26	33	600	0	0	5	No	38
10	610886	25	32	No	20	2	1	Sí	33
11	584913	34	33	200	10	1	5	No	38
12	41244	25	35	400	20	1	4	No	39
13	552352	34	33	600	0	0	5	No	38
14	618034	30	34	No	0	0	4	No	38
15	583686	33	36	200	15	1	3	No	39
16	553000	36	34	400	0	0	5	No	39
17	587279	20	35	600	10	1	4	No	39
18	581651	40	36	No	0	0	3	No	39
19	587254	26	33	200	25	2	2	Sí	35
20	581801	27	36	400	0	0	2	No	38
21	562595	24	35	600	0	0	3	No	38
22	588161	30	35	No	0	0	3	No	38
23	585671	33	34	200	0	0	5	No	39
24	584619	30	34	400	0	0	5	No	39
25	586723	24	34	600	0	0	6	No	40

Formulario	Historia clínica	Edad Paciente	Edad del embarazo	dosis	duracioncontrac10min	numcontracciones10min	Prolongacionsem	partopretérmino	Columna1
26	582821	20	32	No	30	2	0	Sí	32
27	567296	29	34	No	15	1	5	No	39
28	587350	27	36	200	10	1	3	No	39
29	588828	25	34	400	15	1	4	No	38
30	564930	25	37	600	10	1	1	No	38
31	592676	28	34	No	20	2	1	Sí	35
32	590051	26	36	200	0	0	4	No	40
33	587090	33	35	400	0	0	3	No	38
34	514089	40	36	600	15	1	4	No	40
35	557822	30	35	No	20	2	2	Sí	37
36	589159	25	34	200	10	1	5	No	39
37	625946	25	34	400	15	1	3	Sí	37
38	550849	30	35	600	0	0	3	No	38
39	585181	28	36	No	0	0	3	No	39
40	594010	38	36	200	25	1	2	No	38
41	595255	29	37	400	0	0	2	No	39
42	603568	34	34	600	15	1	5	No	39
43	540078	35	36	No	10	1	3	No	39
44	589077	19	35	200	15	1	2	Sí	37
45	596611	27	34	400	25	2	2	Sí	36
46	513997	29	34	600	0	0	6	No	40
47	544816	28	37	400	20	1	4	No	41
48	581801	22	34	400	0	0	4	No	38
49	571723	20	37	600	20	1	2	No	39
50	586769	34	37	No	0	0	2	No	39

Formulario	Historia clínica	Edad Paciente	Edad del embarazo	dosis	duracioncontrac10min	numcontracciones10min	Prolongacionsem	partopretérmino	Columna1
51	547446	20	34	600	0	0	5	No	39
52	585415	36	35	No	30	2	2	Sí	37
53	600817	21	32	200	30	2	3	Sí	35
54	513463	27	34	400	0	0	5	No	39
55	523502	38	34	600	0	0	4	No	38
56	602761	43	34	No	40	2	2	Sí	36
57	583549	24	34	400	0	0	5	No	39
58	602548	29	33	400	30	2	2	Sí	35
59	550080	24	36	200	0	0	5	No	41
60	524219	25	36	600	15	1	2	No	38
61	513997	29	32	200	0	0	8	No	40
62	611094	33	34	600	0	0	5	No	39
63	600190	25	32	200	25	2	2	Sí	34
64	426057	41	37	200	35	3	0	Sí	37
65	585394	43	32	600	0	0	7	No	39
66	654321	27	33	200	10	1	7	No	40
67	582378	32	37	600	0	0	3	No	40
68	585674	32	36	No	0	0	4	No	40
69	573791	30	32	200	20	2	3	Sí	35
70	584781	24	35	No	0	0	5	No	40
71	589592	42	37	600	10	1	3	No	40
72	586723	24	35	400	0	0	5	No	40
73	585844	43	33	No	10	1	5	No	38
74	243565	27	37	600	15	1	3	No	40
75	513463	33	37	No	35	2	0	Sí	37

Formulario	Historia clínica	Edad Paciente	Edad del embarazo	dosis	duracioncontrac10min	numcontracciones10min	Prolongacionsem	partopretérmino	Columna1
76	588097	25	35	200	20	2	5	No	40
77	576507	27	36	400	25	1	2	No	38
78	595494	29	34	600	25	1	7	No	41
79	592026	21	37	No	15	2	2	No	39
80	579693	37	34	200	0	0	4	No	38
81	594370	25	33	400	30	1	5	No	38
82	597095	35	36	600	25	1	4	No	40
83	592796	22	32	No	15	1	6	No	38
84	594380	27	34	200	10	1	5	No	39
85	597005	25	33	400	30	1	5	No	38
86	567483	32	34	600	15	2	7	No	41
87	601379	29	32	No	20	2	5	Sí	37
88	601333	24	33	200	10	1	7	No	40
89	603759	29	37	400	25	1	4	No	41
90	596345	39	33	600	0	0	5	No	38
91	627528	29	33	No	20	2	0	Sí	33
92	609393	24	33	600	20	2	6	No	39
93	547687	37	33	No	20	1	7	No	40
94	584360	30	36	200	0	0	4	No	40
95	567893	23	35	400	10	1	4	No	39
96	609874	30	32	600	25	1	7	No	39
97	476832	36	34	No	0	0	4	No	38
98	594305	24	32	200	20	1	6	No	38
99	610216	31	36	400	0	0	4	No	40
100	534555	31	32	600	15	1	8	No	40

Formulario	Historia clínica	Edad Paciente	Edad del embarazo	dosis	duracioncontrac10min	numcontracciones10min	Prolongacionsem	partopretérmino	Columna1
101	611766	24	33	No	25	1	5	No	38
102	527559	34	35	200	15	1	3	No	38
103	608616	24	33	400	30	1	6	No	39
104	551016	31	35	600	10	1	4	No	39
105	615521	30	37	No	0	0	3	No	40
106	613908	37	35	200	15	1	5	No	40
107	529159	28	32	400	20	1	7	No	39
108	596004	33	35	600	15	1	5	No	40
109	604260	29	33	No	25	2	2	Sí	35
110	592996	29	36	200	0	0	3	No	39
111	599649	25	33	400	10	1	6	No	39
112	595041	38	34	600	0	0	6	No	40
113	582244	25	34	400	10	1	4	No	38
114	593970	28	32	600	0	0	6	No	38
115	578620	28	34	No	15	1	4	No	38
116	504670	38	35	200	0	0	3	No	38
117	580738	34	34	400	15	1	5	No	39
118	593334	28	32	600	10	2	6	No	38
119	539531	25	33	No	30	3	3	Sí	36
120	601760	26	32	600	15	1	6	No	38
121	618956	25	35	No	25	3	0	Sí	35
122	594435	27	37	200	0	0	2	No	39
123	558620	33	32	400	0	0	6	No	38
124	597149	22	37	600	10	1	3	No	40
125	598255	31	32	No	20	1	6	No	38

Formulario	Historia clínica	Edad Paciente	Edad del embarazo	dosis	duracioncontrac10min	numcontracciones10min	Prolongacionsem	partopretérmino	Columna1
126	341014	24	36	200	0	0	4 No	40	
127	610004	23	35	No	20	2	0 Sí	35	
128	590652	21	36	400	0	0	2 No	38	
129	591039	25	34	600	15	1	4 No	38	
130	605331	22	35	No	25	2	0 Sí	35	
131	598046	33	34	200	0	0	4 No	38	
132	295536	36	36	400	0	0	3 No	39	
133	514826	29	37	600	0	0	1 No	38	
134	557013	36	36	No	10	1	3 No	39	
135	608065	19	34	No	25	2	0 Sí	34	
136	606685	21	35	200	15	1	4 No	39	
137	573841	24	34	400	0	0	4 No	38	