



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

CONSENSO DE LA FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL (FECOPEN) PARA EL USO DE PROGESTERONA NATURAL MICRONIZADA EN PARTO PRETÉRMINO BOGOTÁ- 2018

Saulo Molina Giraldo, M.D., MSc., PhD(e)¹, Marcela Buitrago Leal, M.D.², Jesús Andrés Benavides Serralde, M.D., PhD (c)³, Arturo Cardona Ospina, M.D.⁴, Giuliana Puccini Santamaría, M.D., FACOG⁵, Oscar Darío Lavallo López M.D.⁶, Paula Oliveros Orozco, M.D.⁷, Miguel Parra Saavedra, M.D. PhD⁸, Sergio Urbina Echeverry, M.D.⁹, David Vásquez Awad, M.D., FACOG¹⁰

Integrantes del Consenso Nacional de la Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología y Medicina Materno Fetal – FECOPEN

**DARIO ALBERTO SANTACRUZ VARGAS M.D.
PRESIDENTE FECOPEN**

Correspondencia:

**FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y
MEDICINA MATERNO FETAL (FECOPEN)**

fecopen@fecopen.org

¹ Past Presidente Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología y Medicina Materno Fetal – FECOPEN; Vicepresidente Asociación Bogotana de Perinatología y Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología, Comité Materno Perinatal Federación Latinoamericana de Obstetricia y ginecología, Director programa de especialización Medicina Materno fetal hospital de San José- FUCS Jefe Unidad Materno Fetal de la clínica de la mujer y de la Unidad Materno Fetal de la clínica Materno Infantil Colsubsidio, Bogotá, Colombia.

² Especialista en Medicina Materno Fetal, Epidemiología Clínica con el convenio CES – Universidad del Rosario. Unidad Materno fetal Clínica de la Mujer y la Clínica de Country en Bogotá, Presidente de la Asociación Bogotana de Perinatología, Junta directiva de la FECOPEN. Bogotá, Colombia.

³ Doctorado en Ginecología y Obstetricia en la Universidad de Barcelona – Hospital Clínic, en el Departamento de Medicina Materno Fetal. Past -Presidente de la Asociación de Medicina Perinatal de Risaralda (AMPER); Junta directiva de la FECOPEN; Comité de Morbilidad Perinatal de la Federación Colombiana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FECOLSOG). Pereira, Risaralda.

⁴ Médico y Cirujano Universidad Libre de Cali. Ginecobstetra Universidad de Antioquia. Fetólogo FETUS Brasil. Consultor en medicina materno fetal y morbilidad materna y perinatal de FECOLSOG-FECOPEN - OPS-FIGO-FLASOG. Coordinador de la Unidad Materno Fetal de la Clínica del Prado, Presidente Asociación Antioqueña de Medicina Materno Fetal. Medellín Colombia

⁵ Médico cirujano Universidad del Rosario, Ginecologa-Obstetra Universidad El Bosque, Jefe de la Unidad de Diagnostico Prenatal de Asociados en Reproducción Humana, Miembro del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Fundación Santa Fe, Past Presidente de la Asociación Bogotana de Perinatología y Medicina Materno-Fetal, Miembro de FECOPEN y FECOLSOG, Fellow del American College of Obstetricians and Gynecologists y miembro de la SMFM.

⁶ Especialista en Medicina Materno Fetal, Miembro Junta Directiva Asociación perinatología de Bolívar, Director Unidad de Medicina Materno Fetal y Cirugía Fetal Clínica Santa Cruz de Bocagrande, Cartagena.

⁷ Médico Ginecobstetra Universidad Libre de Cali, Especialista en Medicina Materno Fetal Universidad Autónoma de Barcelona, Docente Universidad Libre, Presidente de Asociación de Perinatología del Valle, Junta Directiva FECOPEN.

⁸ Ginecólogo y Obstetra universidad industrial de Santander UIS, Becario de reproducción asistida y laparoscopia instituto de reproducción humana PROCREAR. Especialista en docencia universitaria Universidad Industrial de Santander. Medicina materno fetal Hospital Clínic Barcelona. Diplomatura en metodología y estadística en ciencias de la salud universidad autónoma de Barcelona. Doctorado en medicina por la universidad de Barcelona. Jefe unidad de medicina y cirugía fetal CEDIFETAL

⁹ Médico Cirujano Pontificia Universidad Javeriana, Médico Ginecobstetra Fundación Universitaria de ciencias de la Salud, Especialista en Medicina Materno Fetal Fundación Universitaria de ciencias de la Salud, Fellow Cuidado Intensivo y Medicina Crítica Fundación Santa Fe De Bogotá, Especialista en Gerencia Educativa Universidad de la Sabana, Docente Postgrado Medicina crítica FUCS. Cúcuta, Colombia

¹⁰ Ginecólogo y obstetra, perinatólogo, epidemiólogo y especialista en Seguridad Social. Miembro del Consejo de la Facultad de Medicina Universidad Javeriana. Miembro Junta Directiva de la Academia Nacional de Medicina. Fellow del American College of Obstetricians and Gynecologists. Bogotá, Colombia.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Resumen

Introducción

El parto pretérmino definido como el nacimiento antes de la semana 37 de gestación, es un importante problema de salud pública que comúnmente afecta al embarazo (1, 2); tiene una incidencia mundial que oscila entre un 5 y un 18%; (3) en Colombia, se reporta una tasa del 11.4%, lo que representa un poco más de 100.000 recién nacidos prematuros cada año en nuestro país. El objetivo de este consenso desarrollado fue revisar la literatura de los más recientes estudios y metaanálisis en términos de eficacia y seguridad de la Progesterona Natural Micronizada en la prevención y tratamiento del parto pretérmino.

Materiales y métodos

La FECOPEN convocó a una reunión de expertos nacionales, con el propósito de realizar un consenso no formal de expertos basados en una revisión de la literatura y la elaboración de un cuestionario para identificar la información más relevante con respecto a el uso de la PMN y el parto pretérmino.

Resultados

Se elaboró un cuestionario de 25 preguntas. Se logró consenso en 23 de las mismas. Se presenta la discusión respectiva.

Conclusión

La PMN es una medicación segura, efectiva y que puede ser considerada en escenarios específicos como gestantes con cérvix corto (menor de 25 mms) medido en la segunda mitad del embarazo como medida farmacológica para reducir la prematuridad y sus complicaciones maternas y perinatales, tanto en embarazos únicos como múltiples. Esta indicación es aún más evidente en gestantes con antecedentes de prematuridad.

Palabras Clave: Progesterona Natural Micronizada, prevención y/o tratamiento, parto pretérmino



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Abstract

Introduction: Preterm delivery defined as birth before week 37 of pregnancy, is a major public health problem that commonly affects pregnancy; it has a worldwide incidence that ranges between 5 and 18%; in Colombia, a rate of 11.4% is reported, which represents a little more than 100,000 premature newborns every year in this country. The objective of this consensus was to review the literature of the most recent studies and meta-analyzes in terms of efficacy and safety of Micronized Natural Progesterone (PMN) in the prevention and treatment of preterm delivery.

Materials and methods: FECOPEN convened a meeting of national experts, with the purpose of making a non-formal consensus of experts based on a review of the literature and the preparation of a questionnaire to identify the most relevant information regarding the use of the PMN and the preterm delivery.

Results: A questionnaire of 25 questions was elaborated. Consensus was reached in 23 of them. The respective discussion is presented.

Conclusion: PMN is a safe, effective medication that can be considered in specific scenarios as pregnant women with short cervix (less than 25 mm) measured in the second half of pregnancy as a pharmacological measure to reduce prematurity and its maternal and perinatal complications, both in single pregnancies as multiple. This indication is even more evident in pregnant women with a history of prematurity.

Key words: Micronized Natural Progesterone, prevention and / or treatment, preterm delivery



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Introducción

El parto pretérmino definido como el nacimiento antes de la semana 37 de gestación, es un importante problema de salud pública que comúnmente afecta al embarazo (1, 2); tiene una incidencia mundial que oscila entre un 5 y un 18%; (3) en Colombia, se reporta una tasa del 11.4%, lo que representa un poco más de 100.000 recién nacidos prematuros cada año en nuestro país. Es la principal causa de mortalidad en el periodo neonatal, responsable de la tercera parte de las muertes neonatales en el mundo (2, 4), de la mitad de las lesiones neurológicas a largo plazo de la infancia, y de numerosas morbilidades cuya incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional de nacimiento, tales como el Síndrome de Dificultad Respiratoria del neonato (SDR), la Displasia Broncopulmonar (DBP), la sepsis neonatal, la Hemorragia Intraventricular, la Enterocolitis Necrotizante (ECN), la pérdida de la audición y la retinopatía. (4)

Adicionalmente, el parto pretérmino puede generar secuelas a largo plazo las cuales incluyen asma, parálisis cerebral y discapacidad del desarrollo psicomotor entre otras, lo cual genera nuevos problemas sociales y económicos. Es así como una prevención y tratamiento efectivos del parto pretérmino lograría reducir las complicaciones a corto y largo plazo; , de hecho, una de las líneas más cruciales de investigación en Medicina Materno Fetal en el mundo es el Síndrome de parto pretérmino en todas sus dimensiones. En los últimos 40 años se han invertido millones de dólares en investigación; a este respecto, FECOPEN, como líder nacional en el área Materno Perinatal, consiente de la magnitud del problema no se podía quedar atrás en ésta incansable búsqueda de mejorar la salud materna e infantil en nuestro país, lo cual motiva la realización del presente consenso.

Los factores de riesgo de parto pretérmino incluyen:

- Historia previa de parto prematuro,
- Longitud cervical corta (usualmente definida como <25 mm)
- Embarazo múltiple
- Edad materna avanzada



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

- Infecciones
- Factores genéticos
- Tabaquismo
- Anomalías uterinas
- Antecedente de legrado o de conización

De estos factores de riesgo, el antecedente de parto pretérmino y el cérvix corto son los factores predictivos más importantes (1). El tratamiento más efectivo del parto pretérmino es la predicción y la prevención de sus factores de riesgo puesto que 3/4 partes de esas muertes podrían evitarse con intervenciones actuales, eficaces y poco onerosas. Hoy en día, el método más representativo de prevención en una mujer con antecedente de parto pretérmino y/o cuello corto es la terapia con progesterona natural micronizada (PNM). Aunque el exacto mecanismo de acción de la progesterona no está completamente dilucidado, es sabido que la PNM crea un efecto antagónico estrogénico por inhibición de los receptores de estrógenos de las células miométricas uterinas, bloquea y descompone los receptores de oxitocina y además inhibe la síntesis de prostaglandinas y la inflamación. (1)

Estudios anteriores a 1990 mostraban resultados contradictorios, lo que impedía sacar conclusiones acerca de la efectividad de la progesterona y por lo tanto recomendar su uso en la prevención del parto pretérmino. Pero en el año 2003 se publicaron dos estudios doble ciego, con asignación aleatoria, controlados con placebo, que demostraron que la terapia con progesterona lograba prevenir el parto pretérmino en pacientes con antecedente de parto prematuro. Posteriores estudios fueron realizados y analizados en sendos meta-análisis adicionando evidencia que soporta con suficiente contundencia la disminución significativa en las tasas de parto pretérmino gracias a la administración de PNM, tanto así que hoy en día el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y la Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) recomiendan el uso de progesterona para prevención de parto pretérmino en grupos definidos de pacientes tales como mujeres con antecedente de parto pretérmino espontáneo, trabajo de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas y cérvix corto.(1)



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

El objetivo de este consenso desarrollado por la FECOPEN fue revisar la literatura de los más recientes e impactantes estudios y metaanálisis en términos de eficacia y seguridad de la PNM en la prevención y tratamiento del parto pretérmino, de acuerdo con sus indicaciones y teniendo en cuenta los diferentes escenarios clínicos, así como evaluando ruta de administración, dosis, efectos secundarios y contraindicaciones.

Materiales y Métodos

FECOPEN convocó a una reunión de expertos nacionales con el propósito de realizar un consenso para identificar la información más relevante con respecto al uso de la Progesterona Natural Micronizada (PNM) en el parto pre-término. Se realizó una reunión de expertos nacionales afiliados a la Federación Colombiana de Perinatología y Medicina Materno Fetal – FECOPEN. Todos los participantes son especialistas en Medicina Materno Fetal, 2 son epidemiólogos, 1 tiene maestría en Investigación, 1 tiene doctorado en Gineco-obstetricia y 1 en Medicina Materno Fetal.

Para la revisión de la literatura se incluyeron las siguientes bases de datos:

- a) bases de datos bibliográficas computarizadas de estudios publicados en revistas indexadas (MEDLINE, EMBASE, Excerpta Medica, Índice Médico Español, Cochrane Library)
- b) artículos de revisión y meta-análisis
- c) artículos originales (publicaciones preliminares o completas) en publicaciones primarias;
- d) publicaciones secundarias: resúmenes de artículos publicados en otras revistas como originales (EvidenceBased Medicine, ACP Journal Club, etc.)
- e) resúmenes de congresos
- f) tesis doctorales (registro de publicaciones de facultades)
- g) libros de texto sobre el tema



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

- h) contactos personales con expertos, sociedades científicas, grupos de trabajo, etc.
- i) agencias financiadoras (FIS, CICYT, fundaciones, etc.)
- j) registros de ensayos clínicos (Ministerio de Salud, Colaboración Cochrane, registros monográficos, entre otros)
- k) industria farmacéutica
- l) búsquedas manuales a partir de las citas bibliográficas de los artículos originales para lo que se elaboró un cuestionario compuesto por 25 preguntas (ver anexo), las cuales fueron diseñadas teniendo en cuenta los temas más relevantes que incluyeran el uso de la PNM. Se realizó una primera reunión en la que se incluyeron 10 expertos de los cuales tres actuaron en calidad de facilitadores y moderadores del debate. Se diseñaron 25 preguntas que fueron enviadas a los 7 especialistas mencionados los cuales respondieron el mismo teniendo la evidencia científica más adecuada y disponible en el momento de la respuesta y la experiencia propia de cada uno. Se realizó una tabulación de las respuestas . De acuerdo con lo universalmente aceptado, se definió consenso cuando hubo acuerdo en el 80% o más de los participantes, esto es 6 de 7. En caso de no haber sido logrado en primera instancia, se realizó una discusión argumentada justificando las respuestas hasta lograr consenso. Los resultados del consenso no formal y las conclusiones de los artículos seleccionados se discutieron en dos sesiones del consenso no formal de expertos realizado en Bogotá, agosto de 2017 y Bogotá, febrero de 2018. La elaboración del manuscrito fue hecha por los tres relatores del consenso.

RESULTADOS

Parto Pretérmino como Problema en Salud Pública

El parto pretérmino, definido como el nacimiento antes de la semana 37 de gestación, es un importante problema de salud pública que comúnmente afecta al embarazo.(1, 2) Actualmente, más de 15 millones de seres humanos nacen prematuros en el mundo (2), muchos de ellos requiriendo cuidados especiales para sobrevivir. Tiene una incidencia mundial que va desde un 5 hasta un 18%, según 184 países estudiados (3, 4); incluso, puede



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

alcanzar el 22% en pacientes con antecedente de parto pretérmino espontáneo. En Colombia, según el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) se reporta una tasa del 11.4%, lo que representa un poco más de 100.000 nacimientos cada año de partos prematuros en nuestro país. Es la principal causa de mortalidad en el periodo neonatal, responde por un 35% de las muertes neonatales en el mundo (2, 5) y es la segunda causa de mortalidad entre todos los infantes.(1, 2)En el año 2015, provocó cerca de un millón de muertes en los niños menores de cinco años, es responsable de la mitad de las lesiones neurológicas a largo plazo en la infancia y de numerosas morbilidades cuya incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional de nacimiento, tales como Síndrome de Dificultad Respiratoria del neonato (SDR), Displasia Broncopulmonar (DBP), sepsis, Hemorragia Intraventricular, Enterocolitis Necrotizante (ECN), pérdida de la audición y retinopatía del prematuro. (5) Adicionalmente, el parto pretérmino puede generar secuelas a largo plazo incluyendo asma, parálisis cerebral, retrasos del desarrollo psicomotor y alteraciones neuro-conductuales. Desafortunadamente, el impacto negativo del parto pretérmino sobre la salud pública no culmina en la infancia ya que los adultos que nacieron prematuros tienen un mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial, diabetes mellitus y otras condiciones metabólicas de riesgo, generando de esta manera un ciclo de riesgo intergeneracional creando nuevos problemas sociales y económicos.(6)

El parto pretérmino genera un impacto económico negativo en los recursos de salud debido a la pérdida de productividad secundaria a las incapacidades laborales que origina; es una de las causas de hospitalización más frecuente en unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN) que es uno de los servicios hospitalarios más costosos en cualquier país del mundo. Estos cuidados neonatales que van desde la consulta externa, manejo ambulatorio hasta la hospitalización en UCIN, consumen aproximadamente la mitad de los recursos anuales de la atención infantil, en tanto que otro 25% se destina a la readmisión de estos mismos pacientes durante sus primeros años de vida. Estudios recientes en los Estados Unidos calculan este costo en aproximadamente 26 billones de dólares al año (7, 8). Se estima que los gastos en salud durante el primer año de vida, incluyendo costos intra y extra hospitalarios, son 10 veces mayores en los niños prematuros (US\$32,325vs.US\$3,325). (8) Este análisis también compara la estancia hospitalaria promedio de los neonatos a término



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

comparado con los niños prematuros 1.5 vs. 13 días respectivamente. Como es de esperar, los gastos y la estancia hospitalaria serán mayores cuanto más temprana sea la edad gestacional del nacimiento y menor sea el peso al nacer. se calculan gastos de US\$39.845 para neonatos con peso al nacer <801 gramos, versus un gasto de US\$4.782 para aquellos recién nacidos con peso mayor a 1.500 gramos.

Las patologías secundarias a la prematuridad que repercuten en la etapa neonatal, en la infancia, adolescencia y adultez, se suman a la problemática tanto en el consumo de recursos económicos en salud como en el alto costo social, psicológico, laboral y familiar que representan, los cuales finalmente terminan siendo muy difíciles de cuantificar.

Sus causas no son muy claras pero los factores de riesgo de parto pretérmino incluyen: historia previa de parto prematuro, longitud cervical corta (usualmente definida como <25 mm), embarazo múltiple, edad materna avanzada (en razón de que estas mujeres cursan con mayores factores de riesgo y enfermedades asociadas a la edad que podrían predisponer a un parto pretérmino tanto espontáneo como inducido), infecciones, control prenatal inadecuado, factores genéticos, madres adolescentes, tabaquismo, anomalías uterinas, historia de legrado o conización; de estos factores de riesgo, el antecedente de parto pretérmino y el cérvix corto, son los factores predictivos más importantes. (1)

Mecanismo de Acción de la PNM en la Prevención y Tratamiento del Parto Pretérmino

La PNM es una hormona biológicamente idéntica a la producida por el cuerpo lúteo en el ovario, por lo cual sus efectos en el organismo son los mismos que los estudiados en la hormona endógena. A nivel celular, las progestinas se difunden libremente en las células diana y se unen al receptor de progesterona; son varios los efectos de la progesterona sobre los diferentes tejidos del aparato reproductor femenino a nivel del tracto genital, el miometrio, la decidua, el cérvix y las membranas ovulares, los cuales han podido ser demostrados en el laboratorio. (9)

Su mecanismo de acción se considera similar al de todos los esteroides a nivel celular. Para transportarse por vía sanguínea se une a una globulina transportadora (SHBG); en receptores específicos de la célula blanco (se han descrito dos tipos de receptores, el alfa y beta), se acopla al receptor desencadenando un estímulo en el mecanismo de cascada de la fosforilación formando un complejo hormona-receptor (H-R). Este complejo H-R activa los



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

receptores de la adenilciclase nuclear, produciendo una desfosforilación y translocación a nivel nuclear, modificando las proteínas del ADN con activación de la ARN polimerasa, lo cual inicia el fenómeno de transcripción. El ADN activado por metilación desencadena la orden para que el ARN mensajero viaje hacia los ribosomas y produzca la respuesta deseada. (10)

Aunque el mecanismo exacto de acción de la PNM para la prevención y tratamiento del parto pretérmino no está completamente dilucidado (1), se considera que reduce la actividad miometrial mediante la disminución del flujo de calcio al músculo inhibiendo la calcio-calmodulina-miosin-kinasa en las células miometriales. Además, la progesterona disminuye la síntesis local de prostaglandinas que son producidas por las células epiteliales y del estroma uterino, en mayor cantidad la F2 α que es un potente estimulador de la contracción miometrial (efecto oxitócico) e inhibe la formación de uniones en los espacios intercelulares miometriales, por lo que evita la contracción coordinada. La progesterona disminuye la síntesis de prostaglandinas debido al efecto antagónico estrogénico que posee, puesto que la producción de prostaglandinas requiere de un soporte estrogénico. También reduce la concentración de oxitocina y la formación de receptores alfa adrenérgicos.

La evidencia actual sugiere que la disminución en la respuesta local a la progesterona promueve la remodelación cervical. Se produce una activación de la transcripción genética de las isoformas A y B de los receptores de Progesterona -PR- (PR-A y PR-B). Los genes de respuesta a la progesterona son suprimidos por PR-A y activados por PR-B. Si la relación PR-A/PR-B aumenta, se estimula el acortamiento cervical. Otro mecanismo propuesto para una pobre respuesta a la progesterona es la disminución de los coactivadores de PR, lo que conlleva al deterioro de la interacción de la progesterona con sus receptores. (11)

Por otro lado, estudios en desarrollo sugieren que la progesterona puede jugar un papel importante estableciendo un medio ambiente inmunológicamente favorable en los estados iniciales del embarazo, así como en su mantenimiento hasta el final del último trimestre. (12) Los linfocitos de la mujer en embarazo liberan una proteína llamada factor bloqueador inducido por Progesterona (PIBF), el cual media efectos inmunomoduladores y anti-aborto.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Un reconocimiento adecuado del embarazo produce una regulación positiva de los receptores de Progesterona en linfocitos activados entre las células placentarias y las células CD8+. Las pacientes en riesgo de parto pretérmino tienen aumento de las citoquinas proinflamatorias, disminución del PIBF y disminución de la expresión de la IL-10 en los linfocitos. En un embarazo normal, la PIBF aumenta continuamente entre la 7 y las 37 semanas cambiando el balance hacia linfocitos TH₂, y cae dramáticamente hacia la semana 41, lo que lleva a una regulación hacia arriba y a un reclutamiento de las proteínas asociadas a la contracción (CAPs: oxitocina y prostaglandinas estimuladoras).(13).

El colágeno juega un papel importante en la estabilidad, el mantenimiento de la fuerza tensil y el posterior borramiento cervical a medida que progresa la gestación, pero el reblandecimiento del cérvix no está dado por la disminución de la actividad del colágeno, sino que más bien es una consecuencia de la reorganización de las estructuras fibrilares del colágeno acompañado de la disminución de los niveles de algunas de las proteínas de colágeno accesorias en la matriz extracelular, entre las que se destacan la Trombospondina 2 (14, 15), la Tenascina C y la Lisil-hidroxilasa (involucrada en la formación de enlaces cruzados), que se encargan de la reticulación de las fibras de colágeno. (14) Los niveles de Trombospondina 2 a nivel cervical están mediados por la concentración de progesterona pero a nivel miometrial la Trombospondina 1 es influenciada por las concentraciones elevadas de progesterona, con una reacción inversamente proporcional a los niveles de estradiol sérico, (15) por lo tanto, niveles elevados de estrógenos estarían asociados a una disminución marcada de las Trombospondinas que son una consecuencia indirecta de la caída de los niveles séricos de progesterona. Con respecto a la expresión de la Tenascina C, es controlada indirectamente por la progesterona, muy posiblemente mediada por la IL-1 α o las prostaglandinas, lo que soporta la disminución de esta proteína de matriz extracelular a medida que progresa la gestación dado por una desorganización de las fibras de colágeno, lo que influiría de forma importante en la presentación de parto pretérmino una vez se disminuyan los niveles de esta proteína. (15, 16)

Los progestágenos además son mediadores de la acción de la hialuronidasa y la relaxina, cuya expresión está influenciada por el balance entre la síntesis y la degradación; es



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

inhibida por los altos niveles séricos de progesterona, que causarán una elevación de la concentración y expresión de estas metalo-proteinasas y por ende influirán en su actividad de relajación del músculo liso y en la organización molecular del colágeno, interfiriendo así en la presentación de adelgazamiento y acortamiento cervical temprano (17), interactuando en la conformación molecular y estructural tanto del miometrio como del cérvix, lo que podría influir directamente en contrarrestar los mecanismos ya conocidos mediante los cuales se presenta el parto prematuro.

Es así como la progesterona posee múltiples mecanismos demostrados tanto en estudios animales -especialmente en ratones- como en humanos a nivel de los genitales femeninos, en los cuales la progesterona es capaz de controlar el remodelamiento, acortamiento y borramiento cervical, dentro de las cuales se destacan los efectos antiinflamatorios locales, la regulación del metabolismo y reordenamiento de la matriz extracelular además regulando la acción de los receptores de oxitocina a nivel miometrial. (18-22). Podríamos resumir los mecanismos de acción propuestos de la PNM como agente que previene el parto pretérmino. (Tabla 1.)

Utilidad de la PNM en la Prevención del Parto Pretérmino

De acuerdo con los mecanismos de acción de la progesterona estudiados en el segmento anterior, es plausible que la administración de la PNM actúe como un agente que previene el parto pretérmino; las conclusiones de importantes metaanálisis refieren que la PNM es la molécula de elección para disminuir significativamente la incidencia de parto pretérmino en las pacientes con embarazos únicos que tienen el antecedente de parto pretérmino espontáneo, o en las mujeres que en el embarazo actual presentan el hallazgo ecográfico de un cérvix corto (<25 mm) con gestaciones únicas menores de 25 semanas y asintomáticas. (22-25). La PNM, al disminuir la tasa de parto pretérmino, también logra reducir las complicaciones perinatales influyendo de forma contundente en los resultados perinatales, la morbilidad respiratoria, la estancia hospitalaria y la mortalidad asociada a la prematuridad. (25, 26).



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Actualmente, no hay evidencia suficiente para recomendarla como agente único para prevención de parto pretérmino en pacientes con trabajo de parto pretérmino instaurado o con ruptura prematura de membranas pretérmino. (27)

En el 2007 se publicó un estudio en el cual el uso de 90 mg de progesterona vaginal en gel logró vs placebo una disminución en las tasas de parto pretérmino, estancia en UCIN y complicaciones respiratorias perinatales (5,3% vs. 29.6% p 0,060), en un grupo poblacional de alto riesgo definido como el conformado por aquellas gestantes con antecedente de parto pretérmino no iatrogénico en una gestación previa + acortamiento cervical. (24). Previamente, Fonseca et al. habían publicado que el uso de progesterona natural Micronizada en supositorios vaginales disminuía la incidencia de parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación en pacientes con cérvix menor de 15 mm (RR 0.56; 95% CI, 0.36–0.86). (26)

Más recientemente en 2011, se desarrolló un estudio en el cual se demostró nuevamente el beneficio del uso de la progesterona por vía vaginal para reducir la presentación de parto pretérmino en gestantes con cérvix corto. (25) Se comparó el uso de progesterona en gel vs placebo, encontrando una menor tasa de parto pretérmino antes de semana 33 de gestación en el grupo de tratamiento (RR:0.55; IC 95%, 0.33–0.92; $p=$ 0.02). Además, se demostró un efecto significativo en la reducción de los partos antes de la semana 28 de gestación y de las subsecuentes complicaciones asociadas a la prematurez. La conclusión fue que la reducción estimada de la tasa de parto pretérmino en las pacientes con cérvix corto que usaron progesterona en gel por vía vaginal fue de un 45%. (25)

En 2016, fue publicado un metaanálisis que incluyó 5 estudios ($n=974$ pacientes), y confirmó el efecto benéfico que posee la administración de progesterona vaginal en la reducción del parto pretérmino que ocurre antes de 34 semanas de embarazo en gestantes con embarazos únicos, asintomáticas, con cérvix corto (< 25 mm) diagnosticado en el segundo trimestre de gestación.(22) No hubo homogeneidad en cuanto a la dosis y la presentación de la progesterona puesto que de estos 5 estudios, 2 utilizaron progesterona en supositorio vaginal de 200 mg, 2 incluyeron progesterona en gel vaginal 90 mg y uno de



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

ellos progesterona supositorio vaginal de 100 mg. Los datos analizados mostraron que el uso de progesterona vaginal en cérvix corto logró disminuir las tasas de partos prematuros antes de las 34 semanas y de muerte neonatal (18.1% vs 27.5%; RR: 0.66 (IC 95%, 0.52–0.83). Un metaanálisis que incluyó 4 estudios (723 mujeres) mostró que la administración de progesterona vaginal se asoció con una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de parto prematuro entre 28 y 36 semanas de gestación (RR de 0,51 a 0,79 respectivamente), síndrome de dificultad respiratoria (RR:0,47; IC del 95%, 0,27 a 0,81), morbimortalidad neonatal (RR, 0,59; IC del 95%, 0,38 a 0,91), peso al nacer <1500 g (RR, 0,52; IC 95% 0.34-0.81) y el ingreso a la UCIN (RR, 0.67 IC 95%, 0.50 a 0.91). Además, estableció el número necesario a tratar NNT: 11 (IC 95%, 8–21) para prevenir un caso de parto pretérmino antes de la semana 34. Cabe anotar que no hubo diferencias significativas en los resultados del neurodesarrollo con seguimiento a los 2 años entre los grupos de progesterona vaginal y placebo. (22)

Se ha descrito hasta aquí la evidencia publicada en embarazos únicos, ya que se habían obtenido resultados contradictorios del efecto de la progesterona en embarazos múltiples para prevención de parto pretérmino pero en 2017 fue publicada una revisión sistemática actualizada y un metaanálisis de datos de pacientes individuales, derivado de estudios controlados, con asignación aleatoria, que comparó la progesterona vaginal vs placebo o ningún tratamiento, en mujeres asintomáticas con gestación gemelar y una longitud ecográfica del cuello uterino ≤ 25 mm. El metaanálisis incluyó seis ensayos, n=303 mujeres (159 asignadas a progesterona vaginal y 144 asignadas a placebo/ningún tratamiento) y a sus 606 fetos / recién nacidos. Un estudio, incluyó mujeres con una longitud cervical de entre 20 y 25 mm; dicho estudio proporcionó el 74% del tamaño total de la muestra del metaanálisis. La administración de progesterona vaginal, en comparación con placebo o ningún tratamiento, se asoció con una reducción en el riesgo de parto pretérmino <33 semanas de gestación (31.4% vs 43.1%; RR, 0.69; IC 95%, 0.51-0.93). Además, se asoció con una disminución significativa en el riesgo de muerte neonatal (RR, 0,53; IC 95%, 0.35-0.81), SDR (RR, 0.70; IC 95%, 0.56-0.89), morbimortalidad neonatal compuesta (RR, 0.61; IC 95%, 0.34-0.98), uso de ventilación mecánica (RR, 0,54; IC 95%, 0,36-0,81) y peso al nacer <1.500 gramos (RR, 0,53; IC 95%, 0,35-0,80). Al igual que en los embarazos únicos,



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

no hubo diferencias significativas en los resultados del neurodesarrollo a los 4-5 años de edad, entre los grupos. (28)

Indicaciones de la PNM en Prevención de Parto Pretérmino

- Pacientes con antecedente de parto pretérmino espontáneo o no iatrogénico (1, 27, 29)
- Paciente asintomática con hallazgo de una longitud cervical menor a 25 mm, medida a través de ecografía transvaginal, en embarazos menores a 25 semanas. (22, 24, 27)
- Pacientes con cerclaje o pesario (23, 30)
- Pacientes que entre la semana 16 a 24 presenten actividad uterina y/o cambios cervicales sin encontrar causa alguna y cuya actividad uterina se controle con útero inhibidores, bien sea con antagonistas del calcio o con indometacina.
- Pacientes con antecedente de una pérdida a partir del segundo trimestre. (29)
- Pacientes asintomáticas, con embarazo gemelar y evidencia de cervicometría transvaginal menor a 25 mm durante el segundo trimestre (28)

Vía de Administración de la PNM para Prevención de Parto Pretérmino

La vía ideal de administración de la PNM es la vaginal.

La administración oral de progesterona se encuentra limitada por su alta y rápida biotransformación y desactivación hepática que suele ser mayor al 80%.

Estudios realizados en humanos con PNM y con la adición de vehículos oleosos en la presentación, han demostrado una mayor absorción y biodisponibilidad de la progesterona. La absorción de la progesterona micronizada aumenta al doble en presencia de alimento. Sin embargo, concentraciones aceptables de progesterona fueron también observadas después de dosis tan pequeñas como 100 mg/día, administradas por vía vaginal, donde la concentración máxima de 13.97 ng/mL pudo ser detectada dentro de las 3 horas siguientes en la mayoría de los casos.(9) Otro estudio comparando la vía vaginal con la intramuscular, favoreció la vía vaginal en cuanto a la biodisponibilidad del medicamento,



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

siendo tan efectiva como la vía intramuscular en la reducción de los partos pretérmino pero con menores efectos secundarios y con mayor aceptación por parte de las pacientes.(31)

Otras publicaciones han comparado la administración oral vs sistémica mediante administración intramuscular con 17 α Hidroxi-Progesterna caproato (17 α HOPc) cuya dosis usual es 250 mg intramuscular/ semanal y vs la administración vaginal, encontrando un incremento de 14 veces mayor concentración de progesterona cuando su vía de administración es vaginal. (32)

Estudios multicéntricos realizados por autoridades mundiales en el tema, como son los doctores Roberto Romero y Eduardo Da Fonseca, han mostrado que la administración de PNM por vía vaginal en pacientes con embarazos únicos y cérvix corto (< 25mm) medido por medio de ecografía transvaginal realizada entre las 18 a 24 semanas de gestación, reduce la posibilidad de parto pretérmino y la morbi-mortalidad neonatal, sin que se presenten efectos deletéreos en el neurodesarrollo. (22, 26, 28)

Dosis de PNM para Prevención del Parto Pretérmino

La dosis más estudiada y recomendada es la aplicación de progesterona micronizada en gel de 90 mg de uso diario. Sin embargo, múltiples publicaciones en los últimos años soportan el uso de progesterona micronizada por vía vaginal a dosis de 100 mg a 200 mg; dichos estudios han permitido realizar comparaciones de la efectividad de esta molécula en la prevención del parto pretérmino sin llegar aún a un manejo estándar de este medicamento tanto para la prevención de prematurez en los embarazos únicos como en gestaciones múltiples. La Sociedad Canadiense de Obstetricia y Ginecología en 2008 recomendó el uso de progesterona micronizada a dosis de 200 mg vía vaginal para gestantes con acortamiento cervical (< 15 mm) a partir de la semana 22 de gestación(33). Los meta-análisis recomiendan el uso de progesterona natural micronizada vía vaginal entre 100- 400 mg cada noche o en presentación de gel vaginal 90 mg/día para la prevención de parto pretérmino, pero sin lograr un consenso mundial acerca de la dosis ideal para prevenir la prematurez. Asumiendo que debemos usar un principio farmacológico en el cual los tratamientos deben ser llevados de forma segura con la dosis terapéutica mínima efectiva, la dosis recomendada sería de 200 mg cada noche por vía vaginal.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Indicación de inicio de la PNM para la prevención del Parto Pretérmino

La terapia usualmente se inicia a las 14- 24 semanas para aquellas pacientes con antecedente de parto pretérmino espontáneo, mientras que para las pacientes con cuello corto se comienza usualmente a las 18 -24 semanas de gestación, ya que el tamizaje para parto pretérmino con cervicometría transvaginal se realiza convencionalmente en el segundo trimestre del embarazo. La terapia usualmente se prolonga hasta las 36 semanas de embarazo o hasta el parto, lo que ocurra primero. Cabe anotar que en la actualidad faltan investigaciones que indiquen la edad gestacional óptima de inicio y hasta cuándo debe ser usada la medicación. (1)

De acuerdo con los diferentes algoritmos de diferentes centros, puede inferirse que si se detecta un cérvix corto entre las 18 y 26 semanas de gestación, puede iniciarse en cualquier momento dentro de este plazo la administración de PNM. Algunos esquemas como el de BCN-Medicina fetal, sugieren que incluso una gestante con cérvix corto a las 32 semanas de gestación, pudiera llegar a beneficiarse del uso de PNM.

Después de la semana 26 de gestación, el uso de PNM es controvertido y cada caso debe analizarse individualmente. En la mayoría de estudios revisados se inicia desde la mitad del segundo trimestre, máximo semana 24 y puede administrarse hasta la semana 37 de gestación.

La razón del uso de la progesterona es disminuir la prematuridad en etapas pre viables de la gestación por lo que el inicio de la terapia está recomendado antes de alcanzar periodos de viabilidad, el cual dependiendo de las unidades de atención obstétrica y neonatal varían según la edad gestacional y el peso al nacer. Algunas publicaciones que describen el inicio de la medicación demuestran que el momento ideal de inicio se encuentra entre semana 16- 18 de gestación en pacientes con embarazo único y antecedentes de parto pretérmino, para lograr disminuir de prematuridad. Sin embargo, las principales



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

sociedades científicas recomiendan para este fin el uso de progesterona 17 hidroxiproato. (27)

Se considera que otro indicador del inicio de la progesterona es el hallazgo de cérvix corto el cual según los protocolos de tamizaje de cervicometría seriada podría iniciarse desde la semana 16 a la 24. Hassan recomienda el uso de progesterona vaginal 90 mg, a partir de la semana 20-23 de gestación y hasta la semana 36. (25, 26) Por otro parte, hay algunas publicaciones en las cuales se recomienda hasta semana 26 de gestación como medicación profiláctica en la prevención de parto pretérmino inmaduro. Pero su inicio de forma tardía en pacientes con las indicaciones de uso por prematuridad o cérvix corto que inician tardíamente el control prenatal, no deben ser excluidas de su uso ya que el beneficio supera las desventajas y los costos con respecto al parto pretérmino recurrente espontáneo. En los estudios donde es recomendado como tocolítico para prevenir la persistencia de contracciones y por ende los cambios cervicales, no hay un límite de edad gestacional en la cual se deba iniciar; todos los estudios con respecto a este punto recomiendan su uso antes de la semana 34 de gestación.(34)

Utilidad en el Tratamiento de la Amenaza y/o Trabajo de Parto Pretérmino

Se han analizado múltiples estudios aleatorizados controlados pero muy pocos meta-análisis con respecto al uso de PNM como útero inhibidor o tocolítico, en los que no solo NO se recomienda el uso de PNM como agente único para el mantenimiento de tocólisis en pacientes con amenaza o trabajo de parto pretérmino, debido a que los beneficios de esta práctica no han podido ser demostrados; además, los posibles riesgos de esta conducta no han sido del todo descartados. (34, 35)

En el 2017 se realizó un meta-análisis que incluyó 15 estudios, 10 de los cuales incluían pacientes tratadas con PNM administrada por vía oral o vaginal, vs placebo o nifedipina oral; no se demostró una diferencia significativa en cuanto a los días de prolongación y la edad gestacional al nacimiento (36,2 vs. 36.4 $p= 0.85$). Pero cabe destacar que, pese a la



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

disparidad de la calidad de los estudios incluidos en el análisis general, los estudios con mejor diseño metodológico y calidad no muestran resultados alentadores con respecto a la PNM como tocolítico. (36)

Tampoco se ha visto que se reduzca la tasa de parto pretérmino utilizando la PNM como tocolítico de mantenimiento una vez la paciente ha sido controlada y enviada a casa.(35) Sin embargo, un estudio aleatorizado controlado realizado en Turquía, demostró que el uso de PNM concomitantemente con otro agente útero-inhibidor como la ritodrina, podría prolongar de manera significativa el tiempo de latencia entre la actividad uterina y el parto, hasta en 11 días; además mostró mejoría en los pesos al nacer de los recién nacidos, sin mejoría en el resultado perinatal (37)

Otro estudio publicado en el 2012, comparó la administración de PNM asociada a tocólisis más esquema de corticoides versus pacientes con tocólisis y corticoides pero sin progesterona; no hubo diferencia significativa en la edad gestacional al nacer, pero sí se logró un incremento significativo en las semanas de prolongación del embarazo (7,6 vs. 6,3 semanas, p : 0.039); además se observó una reducción en los partos ocurridos antes de las 34 semanas (9,8% vs. 35,3 %, p :0.002) y en peso al nacer < 1.500 gramos (3,2% vs. 20%, p : 0,011). (38)

Resultados similares se obtuvieron en el meta-análisis liderado por Berghella et al. (2015), donde se encontró un efecto benéfico en la útero inhibición, la prolongación de la gestación y la disminución en las infecciones neonatales; vale anotar que se describe un sesgo importante en el meta-análisis que hace referencia a la calidad de los estudios analizados; los autores concluyeron que debido al número pequeño de pacientes, la baja calidad de los estudios analizados, los posibles errores de selección y falta de cegamiento, no era posible hacer recomendaciones sobre el uso de PNM como tocolítico para la prevención del parto pretérmino. (39). Esta información es concordante con la revisión sistemática y el meta-análisis de Montse Palacio et al. (2016), que incluyó 16 ensayos controlados aleatorios ($n=1.917$ pacientes). El parto prematuro antes de las 37 semanas de gestación disminuyó 38,2% en comparación con 44,3%, (R.R:0,79, IC del 95%: 0,65-0,97) y el embarazo fue prolongado (diferencia de medias 8,1 días; IC del 95%: 3,8 a 12,4)



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

cuando las mujeres tratadas con PNM se compararon con placebo o ningún tratamiento. No hubo diferencias en el resultado del parto antes de las 34 semanas de gestación (15.6% vs. 18.3%, R.R: 0.77, IC 95% 0.53-1.12). Sin embargo, el análisis de sensibilidad que incluyó cinco estudios de alta calidad no mostró diferencias significativas para el parto prematuro < 37 semanas de gestación (37.2% versus 36.9%, R.R: 0.91, IC 95% 0.67-1.25) o en el período de latencia (diferencia media 0.6 días; IC del 95%: -3,7 a 4,9). Por lo tanto, concluyen que no hay datos suficientes de alta calidad para recomendar a los médicos y pacientes acerca del uso de progestágenos como tratamiento de mantenimiento después de la amenaza de parto pretérmino controlada para reducir la incidencia de partos prematuros o la prolongación del embarazo. (40)

La PNM estaría recomendada solo para estudios experimentales o ensayos clínicos.

Indicaciones de la PNM en la Amenaza y/o Trabajo de Parto Pretérmino

Al momento de la realización del presente consenso NO hay evidencia de suficiente calidad, que demuestre el beneficio o utilidad de la PNM sola o como adyuvante para el tratamiento y control de la amenaza y/o trabajo de parto pretérmino, que permita recomendar su uso. (36, 39-43). Tampoco se recomienda la PNM como terapia de mantenimiento una vez se ha logrado controlar la amenaza de parto pretérmino.

Vía de Administración en la Amenaza y/o Trabajo de Parto Pretérmino

La PNM estaría recomendada solo para estudios experimentales o ensayos clínicos cuya vía de administración recomendada es la vaginal.

Dosis de PNM en la Amenaza y/o Trabajo de Parto Pretérmino

En el metaanálisis de Berghella et al. (2015) en el cual analizan el efecto de la PNM como "mantenimiento de la tocolisis", la mayoría de los estudios incluidos, administraron 200 mg vía vaginal a las pacientes una vez controlada la Amenaza de Parto Pretérmino. (39)



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

ESCENARIOS CLÍNICOS DE SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO O LA PROFILAXIS DE PNM EN PPT

Son varios los escenarios clínicos en los cuales la suspensión de la PNM debe considerarse. Los principales enumerados en el presente consenso de expertos son:

Cambios cervicales que sean considerados como parto prematuro antes de la semana 34 de gestación (dilatación > 4cm). En estos casos específicos, el uso de PNM es discutido soportado por la incapacidad de prolongar la gestación más allá de la semana 34- 37 de gestación, como lo describen Bergella y colaboradores en su meta análisis de progesterona como uteroinhibidor, sin demostrar datos significativos en cuanto al uso en este contexto.

La ruptura prematura de membranas es una entidad que merece especial análisis. Aunque no hay estudios con PNM, un estudio publicado por Briery en 2011 no logró demostrar que la aplicación semanal de 250 mg de Caproato de Hidroxoprogesterona fuese efectivo en la prolongación de la gestación y en disminuir los resultados perinatales adversos cuando se comparó con placebo (44), por lo tanto cuando la Ruptura de Membranas sea documentada, el tratamiento con PNM deberá ser suspendido. No obstante, se necesitan estudios aleatorizados y controlados para reforzar esta recomendación.

Otros escenarios considerados incluyen todas aquellas situaciones que impliquen la programación de la finalización del embarazo o su interrupción de acuerdo con la normatividad vigente; las que hayan definido la suspensión de medidas para la prolongación del mismo; aquellas en las que se haya confirmado la no viabilidad para el feto y las situaciones que impliquen un riesgo o en las que se haya diagnosticado infección intraamniótica. (45-47)

Los contextos para tener en cuenta en la práctica clínica son : Malformaciones congénitas o cromosómicas letales, Infección intrauterina (Infección vaginal recurrente), Preeclampsia severa o eclampsia, Hemorragia uterina, Abruption de placenta, Placenta Previa sangrante, Dilatación cervical, Muerte fetal, Perfil hemodinámico fetal alterado y criterios de compromiso fetal grave (redistribución de flujo cerebral y Doppler venoso anormal + Estado fetal no satisfactorio), Sangrado materno con inestabilidad hemodinámica, Corioamnionitis, Fetos no viables, Restricción de crecimiento intrauterino severo, Ruptura



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

prematura de membranas, Diabetes no controlada, Reactivación de Depresión Mayor, Colestasis intrahepática Colelitiasis – Colecistitis Aguda.) (45-48)

HASTA QUÉ EDAD GESTACIONAL SE DEBE CONTINUAR LA PNM PARA TRATAMIENTO DE LA AMENAZA Y/O TRABAJO DE PPT?

Aunque podríamos decir que no hay claridad en la literatura existente respecto a la edad gestacional máxima, está establecido que debe recibirse hasta mínimo las 34 semanas y máximo las 36 semanas más 6 días. Estudios recomiendan el uso de la progesterona natural sincronizada en gel o en cápsulas vaginales hasta semana 34 de gestación; por otra parte, O'brian y Romero recomiendan su uso hasta semana 36 6/7 ya que la intervención está destinada a disminuir la prematurez tanto en fetos prematuros extremos (<28 semanas), como en prematuros tempranos (28-34 semanas) y prematuros tardíos (34-37) (17-23). Por lo tanto, el manejo profiláctico del parto prematuro debe continuarse hasta alcanzar las 37 semanas de gestación o hasta que se cumpla cualquiera de las condiciones enumeradas en el apartado anterior. (44)

Una revisión sistemática de la literatura y meta-análisis recientes de estudios aleatorizados y controlados resumen las mejores evidencias disponibles sobre la utilidad de la PNM para la prevención del parto pretérmino. El resultado primario medido en 5 estudios que incluyeron 974 pacientes fue la disminución del parto pretérmino antes de la semana 34 en aquellas intervenidas con PNM en comparación con placebo (March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. World Health Organization. Geneva, 2012.) .

Diferentes grupos de consenso y sociedades consideran recomendable llevar el uso preventivo de la PNM hasta la semana 36 6/7. De acuerdo con las definiciones operativas, el parto pretérmino va hasta la semana 36 6/7 y los beneficios del uso de la PNM para prevención de PPT se han observado hasta dicha semana por lo cual se debería considerar esta la edad gestacional límite. (49) Por otra parte, en una revisión sistemática y metaanálisis de publicación mas reciente que incluyó 36 estudios y 9425 pacientes, el uso de la PNM mostró ser la intervención más efectiva para prevenir el parto antes de la semana



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

37 (RR 0.50, 95 % CI 0.41 – 0.79, NNT 9), lo que justifica el uso racional de la PNM hasta la semana 36 6/7 (50)

LA SUSPENSIÓN DE LA PNM EN PREVENCIÓN Y MANEJO PPT

No existe evidencia disponible que demuestre beneficio alguno a expensas de la suspensión gradual de la PNM. Su utilidad, desde el punto de vista hipotético, se fundamenta en los mecanismos de acción descubiertos en estudios experimentales. En la farmacología de la progesterona tampoco se conoce efecto acumulativo, ni aditivo o efectos de “rebote” o de “feedback” ni otros descritos para medicamentos que requieran un “destete” o disminución paulatina, para evitarlos; por lo tanto este consenso recomienda una suspensión total en el momento en que se cumplan las condiciones para la misma. (42, 43)

UTILIDAD DE LA PNM CON EL CERCLAJE CERVICAL

A este respecto, no hubo consenso. Se han descrito mecanismos distintos para la prevención de parto pre término teniendo en cuenta el cerclaje cervical y la PNM. Mientras que el cerclaje actúa bajo la premisa de prevención mecánica, la progesterona tiene un efecto antiinflamatorio, estabilizador de la fibra de colágeno, inhibidor de receptores de oxitocina previniendo cambios cervicales prematuros. Existen escasas publicaciones en las cuales se demuestre que el uso simultáneo de ambas intervenciones mejoren el resultado perinatal y logren prolongar las semanas de gestación en pacientes con antecedentes de prematuridad y de cérvix corto (<25 mm) a las que se les indique la realización de cerclaje. Más aun, los estudios existentes fueron realizados para comparar la efectividad 1:1 de estas dos intervenciones sin lograr encontrar diferencia significativa en cuanto a su efecto en la prevención de parto pretérmino. Por lo tanto, una vez realizado el cerclaje por indicaciones ya conocidas, el uso concomitante de PNM es aun debatible y amerita estudios aleatorizados que demuestren su utilidad. En una revisión sistemática y meta-análisis de 2017 se evidenció que la PNM tiene un efecto positivo en la prevención de parto pretermino por encima del efecto preventivo del cerclaje y pesario cuando se realizó comparación de la calidad de los estudios y el análisis de las intervenciones. Reducción de parto pretermino en gestante con antecedente de prematuridad,



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

< 37 semanas (OR 0.43; CI 95% 0.24–0.71) NNT 6, comparado con cerclaje (OR 0,56; CI 95% 0,22- 1,26). No obstante, al comparar cerclaje (OR 0.59 IC95% (.36–0.95) con progesterona (OR 0.87 IC 95% 0.61–1.24) en pacientes con cérvix corto (< 25 mm) es más efectivo el primero para prevenir prematurez (>37 semanas). (50)

En conclusión, en pacientes con cérvix corto asintomático sin antecedentes de prematurez la utilización de PNM vaginal es la intervención ideal. Sin embargo, el metaanálisis de Conde Agudelo y Romero en 2013 (23) y nuevamente en 2013 el de Alfirevic (51) muestran no haber diferencias en pacientes con cérvix corto y riesgo de prematurez cuando se implementa el uso de progesterona, cerclaje o pesario.

El número pequeño de pacientes en los estudios no permite hacer recomendaciones definitivas para dicha terapia combinada. No existen estudios disponibles que hayan demostrado el beneficio del uso concomitante de la PNM con el cerclaje cervical.

UTILIDAD DE LA PNM CON EL USO DE PESARIO

A este respecto no hubo consenso. Con respecto a esta intervención poco es lo que se ha publicado, sin embargo en 2016 se realizó una publicación en la cual se comparó esta intervención (pesario + progesterona vs pesario solo) en gestaciones únicas, en la cual se evidenció que en ambos grupos la ocurrencia de parto pretérmino fue similar. En el grupo de pesario con progesterona hubo una ocurrencia de prematurez de 32% (13/53 pacientes) en comparación al grupo de solo pesario en el que fue de 24,5% (17/53 pacientes) (p: 0,57), pero además en el resto de edades gestacionales evaluadas (<28,32,34,37) tampoco se presentó una diferencia estadística entre el grupo de pesario comparado con el grupo combinado. (52) En gestación múltiple la información publicada es totalmente contraria ya que un estudio en el cual se comparó la efectividad del pesario (3-4 cm) asociado con progesterona (200 mg), versus la efectividad de la progesterona micronizada vaginal sola (200 mg), en relación con la prevención de parto pretérmino y resultados perinatales adversos, en gestaciones gemelares, con cérvix corto (<20 mm) antes de la semana 28 de gestación se observó mayor efectividad en el grupo de la intervención combinada. (30) De las 21 pacientes a las que se les ofreció progesterona + pesario, solo 1 (4,8%) presentó parto antes de las 32



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

semanas de gestación, en comparación a 18 (28,6%) del grupo control ($p:0.033$); además, se evidenció una marcada diferencia en los días promedio de prolongación de la gestación de ambos grupos, progesterona + pesario (65.2 ± 16.8) comparado con ($52,4 \pm 24,3$ días) en el grupo de progesterona ($p:0,008$) y por ende las semanas de gestación al nacimiento fueron superiores en el grupo de intervención combinada 35 ± 2.6 semanas.

Adicionalmente, la comparación de los resultados perinatales adversos compuestos (bajo peso, estancia hospitalaria, dificultad respiratoria y muerte) fueron menores en el grupo de intervención combinada (9.5%) comparado con (34.9%) del grupo de solo progesterona. (30)

Recientemente se publicó un estudio multicéntrico, controlado, doble ciego con pacientes asignados al azar, comparando 398 pacientes a las cuales se intervino con PNM liberada a través de pesario, versus 389 pacientes que recibieron placebo. Los criterios de inclusión fueron los antecedentes de insuficiencia cervical y parto pretérmino en embarazo anterior. El desenlace primario a medir fue la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria y su severidad. La intervención no mostró beneficio para el grupo tratado en comparación con el placebo. No se demostró utilidad de la intervención para reducir el riesgo del desenlace primario. No obstante, la importancia de este estudio puede ser la identificación de subgrupos específicos de pacientes que se benefician del tratamiento con PNM (53)

Otro estudio aleatorizado controlado y multicéntrico realizado por la Universidad de Ciencias Médicas de Teherán, no mostró n beneficio adicional al combinar PNM con pesario cervical en comparación con la dosis diaria de PNM 400mg sola en pacientes con cérvix corto en la ecografía de 2° trimestre medio en términos de parto antes de las 37 semanas y resultado perinatal adverso. (54)

Lo mismo fue confirmado en la revisión sistemática y meta-análisis dirigido por el grupo de Saccone y Berghella, en el cual el pesario cervical de Arabin no ha demostrado disminuir la tasa de parto pretérmino o mejorar el resultado perinatal. (55)

Por lo anterior y teniendo en cuenta que la progesterona no es útil como agente único en el tratamiento del parto pretérmino instaurado, el presente consenso no la considera útil en este escenario.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

USO CONCOMITANTE CON TOCOLÍTICOS

No se ha demostrado la utilidad del uso de la progesterona para el manejo o control de la amenaza ni del trabajo de parto pretérmino, sola ni en combinación con otros tocolíticos, ni como tocolítico para el mantenimiento, al comparar con placebo. En un meta-análisis publicado en 2015 (39) los autores concluyeron que el número pequeño de pacientes, la baja calidad de los estudios analizados y los posibles errores de selección y falta de cegamiento no permitían hacer recomendaciones sobre el uso de PNM como tocolítico para la prevención del parto pretérmino. En otra revisión sistemática de la literatura y meta-análisis más recientes (40), el análisis de los 5 estudios de alta calidad no mostró diferencias estadísticamente significativas en la prevención del parto antes de las 37 semanas en el grupo de pacientes con amenaza de parto pretérmino controlada, que fue intervenido con progestágenos en comparación con placebo (37.2 % versus 36.9 % , RR 0.91, 95 % CI 0.67 – 1.25). En una revisión sistemática publicada en 2016 se comparó el efecto del uso de nifedipino + progesterona vs no realizar intervenciones o vs placebo, encontrando que la progesterona micronizada por vía oral o vaginal en dosis de 200- 400 mg es más efectiva que el nifedipino y que placebo con respecto a las semanas de prolongación del embarazo, además del peso al nacer; no se encontró diferencia en los días de estancia hospitalaria neonatal ni en la morbilidad respiratoria o en las muertes perinatales. Por lo tanto, la recomendación es no usar progesterona micronizada conjuntamente con un tocolítico, ya que su efecto demostrado implica la resolución de la actividad uterina y además no se ha demostrado que la combinación de medicamentos potencie un mejor efecto útero-inhibidor. (56)

También hay múltiples publicaciones que descartan su uso como tocolítico de mantenimiento luego de un episodio agudo de actividad uterina, por su baja efectividad y pobre impacto en el resultado perinatal adverso. (36, 38, 40)

Un estudio aleatorizado controlado publicado en el 2008, por el Departamento de Perinatología del Hospital Universitario de Teherán mostró que el uso de PNM vaginal en dosis de 400 mg endovaginal/día, luego de la detención exitosa de la actividad uterina con



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

otro tocolítico, se asoció con mayor tiempo de latencia entre la amenaza y el parto, así como con disminución en el síndrome de dificultad respiratoria del neonato y en el bajo peso al nacimiento, pero falló en disminuir la incidencia de readmisiones por actividad uterina pretérmino. (57)

Estos resultados son comparables con la revisión sistemática publicada por Rode en el 2009, en donde la PNM muestra ser eficaz después de frenar la tocólisis en la mayoría de estudios revisados, pero no como terapia concomitante del evento agudo.(58)

UTILIDAD DE PNM EN EL EMBARAZO MÚLTIPLE (6/7)

Hace algunos años la información con respecto a este tema era contradictoria y muy parcializada hacia la pobre efectividad de la progesterona en cuanto a la prevención de parto prematuro en gestaciones múltiples en la población general. (59-62)

En el estudio PREDICT del 2011 se evidenció que en las gestantes con embarazo gemelar tratadas con progesterona se logró prolongar 251 días la gestación desde la aleatorización hasta el parto, comparado con placebo el cual mostró una prolongación de 152 días desde la aleatorización hasta el parto ($p:0,43$). Además, la tasa de parto pretérmino antes de la semana 34 de gestación en el grupo de progesterona fue de 15.3% vs 18.5% en el grupo de placebo (OR, 0.8) (IC 95%, 0.5–1.2); no hubo diferencias en cuanto el peso al nacer en ambos grupos, y tampoco se evidenció diferencias en IQ de ambos grupos expuestos a progesterona o placebo; (61) cabe destacar que en análisis y conclusiones del estudio se demuestra un posible efecto benéfico de la progesterona micronizada de 200 mg por vía vaginal en gestaciones de riesgo (antecedente de parto pretérmino o cérvix corto antes de 23 semanas de gestación). Sin embargo, más tarde en 2015 se realizó una meta-análisis en el cual se hizo un análisis individual de gestantes con gestaciones múltiples expuestas a progesterona micronizada o progesterona caproato, evidenciando que el posible efecto positivo en la prevención de parto pretérmino y en la disminución de las complicaciones perinatales es más evidente en las gestantes con cérvix corto (< 25 mm) demostrando que los resultados perinatales adversos son menores en el grupo aleatorizado para progesterona comparada con el grupo placebo (15/56 versus 22/60; RR 0.57; IC 95%



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

0.47–0.70), NNT de 10. Si el hallazgo de cérvix corto es antes de las 24 semanas de , los efectos en prevención de la prematuridad, con el uso de progesterona, también son estadísticamente significativos (14/52 versus 21/56; RR 0.56; 95% CI 0.42–0.75) cuando se compara con placebo, con un NNT 9.5. (63) La eventual utilidad de la PNM en el embarazo múltiple está determinada según el subgrupo de pacientes para el cual se aplica:

- a. Embarazo Gemelar : Uso Universal. Respuesta : NO. No se ha demostrado la utilidad de la PNM en la prevención del parto pretérmino. Un meta-análisis reciente, que incluyó 13 estudios en los cuales se aleatorizaron pacientes con embarazo gemelar para recibir PNM versus placebo no mostró cambios en los desenlaces para el grupo intervenido en comparación con los controles (28)
- b. Embarazo Gemelar actual con antecedente de parto pretérmino. Respuesta : NO. El papel de la progesterona para la prevención del parto pretérmino en pacientes con embarazo gemelar actual, cuello normal por cervicometría pero antecedente de parto pretérmino, no es claro de acuerdo con las evidencias disponibles. Un subgrupo del meta-análisis descrito en el ítem anterior no encontró beneficio de la PNM para prevenir el parto pretérmino (28)
- c. Embarazo Gemelar con cuello corto. Respuesta : SI. Las evidencias recientemente reveladas por el meta-análisis de Romero y Conde Agudelo, que incluyó 6 estudios aleatorizados de pacientes con embarazos gemelares y cervicometría del segundo trimestre menor a 25 mm sugieren una disminución en el riesgo de parto pretérmino antes de las 33 semanas en el grupo que recibió PNM en contraste con el placebo (31 % versus 43 % RR = 0.69, 95 % CI 0.51 – 0.93) (28)

Embarazo Múltiple de más de dos fetos. Respuesta : NO. No existen estudios que sugieran el beneficio de la PNM para la prevención del parto pretérmino ni las complicaciones o desenlaces perinatales en embarazos múltiples de más de dos fetos.

En 2017 se refuerza esta tendencia en la utilización de PNM en pacientes con gestación múltiple y cérvix corto, sin incremento de las complicaciones perinatales ni el compromiso del neuro-desarrollo, una vez se evaluaron los resultados perinatales y el efecto de la progesterona con respecto a la prematuridad; logró demostrarse un efecto positivo en cuanto a la prevención de partos antes de las 30-



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

35 semanas de gestación, NNT 6 - 12 pacientes. Sin embargo, una vez analizado el efecto en gestantes de menos de 28 semanas o la prematuridad en menos de 37 semanas, no se observaron beneficios demostrables. Además, se evidenció efecto en cuanto a los resultados perinatales adversos, la muerte neonatal; pero sin impactar en la enterocolitis necrotizante, hemorragia interventricular, retinopatía del prematuro, sepsis neonatal y los ingresos a unidad de recién nacido. (28)

UTILIDAD DE LA PNM EN CIRUGÍA FETAL

Si consideramos el hecho de que la cirugía fetal es una gran “injuria” al útero desde el punto de vista de liberación de factores inflamatorios los cuales pueden desencadenar actividad uterina, y teniendo en cuenta que la PNM no está indicada para el tratamiento del trabajo de parto instaurado, el consenso de expertos, basados en la evidencia disponible, no la considero útil en este escenario. En los casos de cirugía no obstétrica el tratamiento tocolítico solo se inicia si hay signos y síntomas de amenaza de parto prematuro, como presencia de contracciones uterinas o dilatación del cuello uterino. No hay evidencia de una mayor eficacia con el tratamiento profiláctico. (64, 65)

CONTRAINDICACIONES DE LA PNM EN EL PPT

Dado que el uso de PNM vaginal indicada para la prevención de parto prematuro evita el primer paso hepático para su metabolismo, las alteraciones como disfunción hepática, alteración de las transaminasa, dispepsia, náuseas y vómitos se presentan muy ocasionalmente. (66, 67)

Adicionalmente, estudios recientes cuestionan los datos de estudios animales en los cuales los niveles séricos elevados de progesterona pueden asociarse a pérdida gestacional temprana y muerte fetal inexplicable, dando un parte de seguridad para el uso de progesterona en la gestación independiente mente de la ruta de administración.(68) La PNM se encuentre contraindicada son: cáncer de mama o de los órganos genitales conocido o sospechado, Aborto incompleto, Hemorragia genital de causa desconocida, Hemorragia cerebral, Síndrome de Rotor / síndrome de Dubin-Johnson (en tales casos es preferible usar



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

el gel vaginal), Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la formulación, Porfiria, otesclerosis, herpes gestacional, Insuficiencia renal, Síndrome convulsivo, Trombofilia previa, Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar; sin embargo, siempre se debe evaluar la relación riesgo / beneficio.

EVENTOS ADVERSOS DE LA PNM EN PPT (6/7)

Según publicaciones de la FDA (The Food and Drug Administration), la progesterona natural micronizada es definida como una medicación categoría B, ya que según la evaluación de los datos estadísticos reportados en un estudio de Golub, se describió que el uso de progesterona podría estar asociado a masculinización de fetos femeninos, alteraciones cerebrales y cardiovasculares cuando se usa en el primer trimestre; por este motivo esta agencia recomienda la Progesterona 17- Hidroxi Caproato como medicación de elección en la gestación.(69)

Existen eventos de hipersensibilidad al medicamento. Los efectos secundarios más comunes pueden incluir: mareos, confusión, somnolencia, cansancio, cambios de humor, irritabilidad, náusea, diarrea, estreñimiento, edema de piel, dolor en tórax, calambres, prurito, ardor y secreción vaginal

También se han reportado casos de Leucorrea, vómito, predisposición a candidiasis vaginal y sensación de enfriamiento vaginal. (70)

SEGURIDAD DE LA PNM: TERATOGENICIDAD, ABORTO/ÓBITO, DIABETES GESTACIONAL, EFECTOS EN EL NEONATO, OTROS.

Teratogenicidad: La progesterona natural micronizada está aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) como soporte de la implantación embrionaria en el embarazo temprano y hasta la fecha no ha habido reportes de efectos adversos significativos con las dosis de 90–200mg/día. (71)

Aborto/óbito: Si da soporte a la implantación y está aceptada para el tratamiento de la pérdida gestacional recurrente, su uso está indicado para tratar de evitar el aborto y obviamente ante su ocurrencia o la de un óbito fetal, su uso debe ser discontinuado; nunca sería causa de tal desenlace.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Diabetes gestacional: A diferencia del cortisol y el lactógeno placentario, que presentan su mayor aumento hacia la semana 26, la progesterona -de alta potencia diabética-, tiene su pico máximo alrededor de la semana 32, lo que empeora la situación de resistencia a la insulina que no está adecuadamente compensada en estas pacientes. Cuando la diabetes está mal controlada, se presenta polihidramnios y con él actividad uterina pretérmino. Estas pacientes NO son candidatas al manejo profiláctico con PNM y si lo tienen por indicación ecográfica de cérvix corto, debe suspenderse hasta que esté compensada y cuando el aumento de peso esté controlado. (72, 73)

Efectos en el neonato: No se han visto efectos serios en el neonato, y no ha habido reporte de alteraciones en el neurodesarrollo de los niños que fueron sometidos a PNM durante todo el embarazo. (22, 26, 51)

Otros: La PNM predispone a colestasis intrahepática del embarazo, por lo cual ante la presencia de prurito generalizado hay que descartarla o confirmarla y en caso positivo, se debe suspender su administración.(74)

FRACASO TERAPÉUTICO DE LA PNM EN PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE PPT

Se debe considerar un fracaso terapéutico en los casos en que haya ocurrido un parto pretérmino en una paciente a quien se indicó y venía recibiendo PNM 200 mg / día y en la cual se haya documentado un cambio o sustitución en la dosis, vía de administración, forma farmacéutica y/o presentación comercial. (75)

Existe un fracaso en el manejo profiláctico de la PNM en pacientes con indicación para su administración por cérvix corto cuando 2 semanas posteriores a la evaluación inicial del cérvix, se observa un acortamiento de 5 mm sobre el valor previo, o se presenta una pérdida gestacional.

EFICACIA DE LA PNM (EFECTIVIDAD, SEGURIDAD, EFECTOS ADVERSOS, ACEPTACIÓN)



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

La progesterona micronizada es un medicamento ampliamente utilizado a nivel mundial y recomendado por las sociedades científicas más importantes en la Obstetricia contemporánea. Su uso y recomendación se basa en los estudios en los cuales se han evaluado los efectos benéficos en cuanto a la disminución del parto prematuro, de las alteraciones perinatales en cuanto a morbilidad fetal y neonatal tanto en gestaciones únicas como en gestaciones múltiples, sobre todo en pacientes con antecedentes de prematuridad y cérvix corto. (56, 68, 76)

Una vez comparada con otras progestinas, se han demostrado mejores niveles séricos de progesterona cuando es administrada por vía vaginal comparada con la inyección de progesterona caproato, todo dado por la absorción vaginal y uterina de la progesterona natural micronizada. Por ende, los síntomas asociados a su uso son menores; está además el confort de su uso vaginal (solo produce un aumento de las secreciones vaginales) comparado con la formación de granulomas, hematomas y el dolor que se produce al aplicar la progesterona por vía intra muscular.(66)

Pese a todo esto, sociedades como la Sociedad Americana de Medicina Materno fetal (SMFM) siguen recomendando como medicación de elección la progesterona sintética hidroxipropionato para la prevención de parto pretérmino recurrente.(27). Este consenso recomienda el uso de PNM por vía vaginal.

Por otro lado, en pacientes con indicación por cérvix corto, es superior la PNM a las demás presentaciones en todos los términos formulados en esta pregunta. En pacientes con antecedente de PPT, existe la indicación en USA para la 17-OHPO4 inyectable, la cual en este momento se encuentra en estudio por parte de la FDA en términos de eventos adversos y de seguridad, por la muerte de fetos antes de las 20 semanas.

La PNM es eficaz en la prevención de parto pretérmino administrada por vía vaginal (cápsulas o gel), en forma continua desde la semana 16 – 24 y hasta la 37, en pacientes con cérvix corto en el 2º trimestre medio. Esto la hace además eficaz en la disminución de la



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

morbi-mortalidad neonatal. Es más cómoda en cuanto a la posología por vía vaginal, e igual de biodisponible que las presentaciones intramusculares.(9, 31, 70)

La vía oral disminuye considerablemente la biodisponibilidad. (9)

El anillo vaginal de Progesterona no fue eficaz en estas pacientes para reducir el síndrome de dificultad del neonato ni otras morbilidades maternas ni fetales en este tipo de pacientes según un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado realizado por el PROGRESS study group, liderado por la Dra. Caroline Crowther de Australia.(53)

Además, hay que tener precaución en pacientes con antecedente de Depresión Mayor pues uno de los participantes en este consenso ha tenido 2 casos en que el uso de PNM ha reactivado la enfermedad y he tenido que suspenderla y no es prudente en este caso usar ningún tipo de Progesterona. Aceptación: En general, es bien aceptada y tolerada por las pacientes, salvo en aquellas que hacen vaginitis recurrente, en cuyos casos se pueden beneficiar de la vía intramuscular. Su uso por vía vaginal garantiza los niveles requeridos. La PNM se considera un medicamento eficaz y efectivo para la prevención del parto pretérmino en mujeres que han tenido un antecedente de parto pretérmino espontáneo en comparación con el caproato de hidroxiprogesterona (29, 77)

La PNM se considera eficaz para la prevención del parto pretérmino en aquellas pacientes en las cuales se observa un cuello corto por ecografía durante el embarazo actual, en contraste con el caproato de hidroxiprogesterona. (22, 28, 49, 77-80)

La PNM se considera segura, en comparación con Caproato de Hidroxiprogesterona. No hay evidencias de un aumento de los eventos tromboembólicos con ninguna de las dos presentaciones. El estudio OPPTIMUM sugiere que no hay aumento en las complicaciones maternas o fetales en pacientes que recibieron PNM para prevenir parto pretérmino.(78)



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

CONCLUSIONES

Una vez revisada la evidencia, este consenso recomienda el uso de progesterona natural micronizada en gestantes con cérvix corto (menor de 25 mms) medido en la segunda mitad del embarazo como medida farmacológica para reducir la prematuridad y sus complicaciones maternas y perinatales, tanto en embarazos únicos como múltiples. Esta indicación es aún más evidente en gestantes con antecedentes de prematuridad.

Este consenso recomienda el uso de progesterona natural micronizada en gestantes con antecedentes de prematuridad, previa evaluación de la relación costo/beneficio.

Este consenso recomienda el uso simultáneo de progesterona natural micronizada con tocolíticos en gestantes con amenaza de parto pretérmino en pacientes seleccionadas y una vez evaluada la relación riesgo/beneficio. Así mismo, recomienda su uso una vez controlada la fase aguda como medicación para manejo ambulatorio en pacientes seleccionadas.

Este consenso no recomienda el uso de progesterona natural micronizada como medida farmacológica única en trabajo de parto pretérmino.

Este consenso recomienda el uso de progesterona natural micronizada en casos seleccionados de pacientes sometidas a cirugías durante la gestación, incluso en casos seleccionados de cirugía fetal o uterina.

Este consenso considera a la progesterona natural micronizada como un fármaco seguro en el embarazo para el binomio madre-hijo.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

BIBLIOGRAFÍA

1. Choi S-J. Use of progesterone supplement therapy for prevention of preterm birth: review of literatures. *Obstetrics & gynecology science*. 2017;60(5):405-20.
2. March of Dimes P. Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. World Health Organization Geneva. 2012.
3. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo J, et al. Incidencia mundial de parto prematuro: revisión sistemática de la morbilidad y mortalidad maternas. *Boletín de la Organización Mundial de la Salud*. 2010;88:1-80.
4. Howson C, Kinney M, Lawn J. Born too soon: the global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organization. 2012:1-126.
5. Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC pregnancy and childbirth*. 2010;10(1):S2.
6. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Järvenpää A-L, Strang-Karlsson S, Mäkitie O, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(20):2053-63.
7. Batra P, Gray AAH, Moore JE. Variation in coverage for progesterone to prevent preterm birth: A survey of Medicaid managed care organizations. *Women's Health Issues*. 2017;27(5):573-8.
8. Caughey AB, Burchfield DJ, editors. Costs and cost-effectiveness of periviable care. *Seminars in perinatology*; 2014: Elsevier.
9. Orizaba-Chávez B, Alba-Jasso GA, Ocharán-Hernández ME. Farmacocinética de la progesterona. *Rev Hosp Jua Mex*. 2013;80(1):59-66.
10. Sfakianaki AK, Norwitz ER. Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2006;19(12):763-72.
11. Ilicic M, Zakar T, Paul JW. Modulation of Progesterone Receptor Isoform Expression in Pregnant Human Myometrium. *BioMed research international*. 2017;2017.
12. Vrachnis N, Malamas FM, Sifakis S, Tsikouras P, Iliodromiti Z. Immune aspects and myometrial actions of progesterone and CRH in labor. *Clinical and Developmental Immunology*. 2011;2012.
13. Hudić I, Stray-Pedersen B, Tomić V. Preterm birth: pathophysiology, prevention, diagnosis, and treatment. *BioMed research international*. 2015;2015.
14. Timmons B, Akins M, Mahendroo M. Cervical remodeling during pregnancy and parturition. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2010;21(6):353-61.
15. Akins ML, Luby-Phelps K, Bank RA, Mahendroo M. Cervical softening during pregnancy: regulated changes in collagen cross-linking and composition of matricellular proteins in the mouse. *Biology of reproduction*. 2011;84(5):1053-62.
16. Kokenyesi R, Armstrong LC, Agah A, Artal R, Bornstein P. Thrombospondin 2 deficiency in pregnant mice results in premature softening of the uterine cervix. *Biology of reproduction*. 2004;70(2):385-90.
17. Parry LJ, Vodstrcil LA. Relaxin physiology in the female reproductive tract during pregnancy. *Relaxin and Related Peptides: Springer*; 2007. p. 34-48.
18. Word RA, Li X-H, Hnat M, Carrick K, editors. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Seminars in reproductive medicine*; 2007: Copyright© 2007 by Thieme Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

19. Kuon RJ, Shi S-Q, Maul H, Sohn C, Balducci J, Shi L, et al. A novel optical method to assess cervical changes during pregnancy and use to evaluate the effects of progestins on term and preterm labor. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2011;205(1):82. e15-82. e20.
20. Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model. *Reproduction*. 2012;143(4):429-38.
21. Nold C, Anton L, Brown A, Elovitz M. Inflammation promotes a cytokine response and disrupts the cervical epithelial barrier: a possible mechanism of premature cervical remodeling and preterm birth. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2012;206(3):208. e1-. e7.
22. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth \leq 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2016;48(3):308-17.
23. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K, Chaiworapongsa T, O'brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone vs cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2013;208(1):42. e1-. e18.
24. De Franco E, O'brien J, Adair C, Lewis D, Hall D, Fusey S, et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2007;30(5):697-705.
25. Hassan S, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter J, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2011;38(1):18-31.
26. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(5):462-9.
27. Committee SfM-FMP. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206(5):376-86.
28. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017;49(3):303-14.
29. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *The Cochrane Library*. 2013.
30. Fox NS, Gupta S, Lam-Rachlin J, Rebarber A, Klauser CK, Saltzman DH. Cervical pessary and vaginal progesterone in twin pregnancies with a short cervix. *Obstetrics & Gynecology*. 2016;127(4):625-30.
31. Patra K, Chattopadhyay S, Munsi S, Mandal M, Mandal A, Bhattacharyya S, et al. Comparative study to assess the efficacy between intramuscular and vaginal micronized progesterone to prevent threatened premature labour. *JOURNAL OF EVOLUTION OF MEDICAL AND DENTAL SCIENCES-JEMDS*. 2015;4(87):15243-50.
32. Cicinelli E, De Ziegler D, Bulletti C, Matteo MG, Schonauer LM, Galantino P. Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *Obstetrics & Gynecology*. 2000;95(3):403-6.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

33. Farine D, Mundle WR, Dodd J, Basso M, Delisle M-F, Grabowska K, et al. The use of progesterone for prevention of preterm birth. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2008;30(1):67-71.
34. de Tejada BM, Karolinski A. Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2015;213(3):438-9.
35. Facchinetti F, Vergani P, Di Tommaso M, Marozio L, Acaia B, Vicini R, et al. Progestogens for maintenance tocolysis in women with a short cervix: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2017;130(1):64-70.
36. Wood S, Rabi Y, Tang S, Brant R, Ross S. Progesterone in women with arrested premature labor, a report of a randomised clinical trial and updated meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth*. 2017;17(1):258.
37. Arikani I, Barut A, Harma M, Harma I. Effect of progesterone as a tocolytic and in maintenance therapy during preterm labor. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2011;72(4):269-73.
38. Bomba-Opon DA, Kosinska-Kaczynska K, Kosinski P, Wegrzyn P, Kaczynski B, Wielgos M. Vaginal progesterone after tocolytic therapy in threatened preterm labor. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012;25(7):1156-9.
39. Suhag A, Saccone G, Berghella V. Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2015;213(4):479-87.
40. Palacio M, Ronzoni S, Sánchez-Ramos L, Murphy KE. Progestogens as maintenance treatment in arrested preterm labor: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2016;128(5):989-1000.
41. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *The lancet*. 2008;371(9607):164-75.
42. Sentilhes L, Sénat M-V, Ancel P-Y, Azria E, Benoist G, Blanc J, et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;210:217-24.
43. Practice Bulletin No. 159: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol*. 2016;127(1):e29-38.
44. Briery CM, Veillon EW, Klauser CK, Martin RW, Magann EF, Chauhan SP, et al. Women with preterm premature rupture of the membranes do not benefit from weekly progesterone. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2011;204(1):54. e1-. e5.
45. Constitucional CC. Sentencia C-355/06. 2006.
46. Duley L, Bennett P. Tocolysis for women in preterm labour. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Green-top Guideline No 1b*. 2011.
47. Practice CoO. Committee Opinion No. 712: Intrapartum Management of Intraamniotic Infection. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):e95-e101.
48. María A, Osorio R, César J, García C. Guía farmacoterapéutica de amenaza de parto pretérmino.
49. Figo WGOBP, In M-FM. Best practice in maternal-fetal medicine. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2015;128(1):80.
50. Jarde A, Lutsiv O, Park CK, Beyene J, Dodd JM, Barrett J, et al. Effectiveness of progesterone, cerclage and pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies: a systematic review and network meta-analysis. *Bjog: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2017.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

51. Romero R, Nicolaidis K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):124.e1-19.
52. Stricker N, Timmesfeld N, Kyvernitakis I, Goerges J, Arabin B. Vaginal progesterone combined with cervical pessary: A chance for pregnancies at risk for preterm birth? *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2016;214(6):739. e1-. e10.
53. Crowther CA, Ashwood P, McPhee AJ, Flenady V, Tran T, Dodd JM, et al. Vaginal progesterone pessaries for pregnant women with a previous preterm birth to prevent neonatal respiratory distress syndrome (the PROGRESS Study): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *PLoS Medicine.* 2017;14(9):e1002390.
54. Karbasian N, Sheikh M, Pirjani R, Hazrati S, Tara F, Hantoushzadeh S. Combined treatment with cervical pessary and vaginal progesterone for the prevention of preterm birth: A randomized clinical trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2016;42(12):1673-9.
55. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, Dugoff L, Ludmir J, Pagani G, et al. Cervical Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies With Short Cervical Length: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2017;36(8):1535-43.
56. Ding M-X, Luo X, Zhang X-M, Bai B, Sun J-X, Qi H-B. Progesterone and nifedipine for maintenance tocolysis after arrested preterm labor: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2016;55(3):399-404.
57. Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomised controlled trial. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2008;48(1):58-63.
58. Rode L, LANGHOFF-ROOS J, Andersson C, Dinesen J, Hammerum MS, Mohapeloa H, et al. Systematic review of progesterone for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica.* 2009;88(11):1180-9.
59. Brizot ML, Hernandez W, Liao AW, Bittar RE, Francisco RP, Krebs VL, et al. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin gestations: a randomized placebo-controlled double-blind study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2015;213(1):82. e1-. e9.
60. El-refaie W, Abdelhafez MS, Badawy A. Vaginal progesterone for prevention of preterm labor in asymptomatic twin pregnancies with sonographic short cervix: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Archives of gynecology and obstetrics.* 2016;293(1):61-7.
61. Rode L, Klein K, Nicolaidis K, Krampl-Bettelheim E, Tabor A. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2011;38(3):272-80.
62. Serra V, Perales A, Meseguer J, Parrilla J, Lara C, Bellver J, et al. Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: a randomised controlled double-blind multicentre trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2013;120(1):50-7.
63. Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse D, Lim A, Norman J, et al. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2015;122(1):27-37.
64. Cheek TG, Baird E. Anesthesia for nonobstetric surgery: maternal and fetal considerations. *Clinical obstetrics and gynecology.* 2009;52(4):535-45.
65. Committee on Obstetric Practice ScfMFM. Committee Opinion No. 720: Maternal-Fetal Surgery for Myelomeningocele. *Obstet Gynecol.* 2017;130(3):e164-e7.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

66. Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, Press MF, Dahmouch L, Sauer MV. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertility and sterility*. 1994;62(3):485-90.
67. Friedler S, Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bukovsky I, Ron-El R. Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: a comparative study between vaginal and oral administration. *Human Reproduction*. 1999;14(8):1944-8.
68. Ahn KH, Bae N-Y, Hong S-C, Lee J-S, Lee EH, Jee H-J, et al. The safety of progestogen in the prevention of preterm birth: meta-analysis of neonatal mortality. *Journal of perinatal medicine*. 2017;45(1):11-20.
69. Golub MS, Kaufman FL, Campbell MA, Li LH, Donald JM. "Natural" progesterone: information on fetal effects. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*. 2006;77(5):455-70.
70. Khandelwal M. Vaginal progesterone in risk reduction of preterm birth in women with short cervix in the midtrimester of pregnancy. *International journal of women's health*. 2012;4:481.
71. Lucovnik M, Kuon RJ, Chambliss LR, Maner WL, SHI SQ, Shi L, et al. Progestin treatment for the prevention of preterm birth. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2011;90(10):1057-69.
72. Cabero L, Saldívar D, Cabrillo E. *Obstetricia y medicina materno-fetal. Enfermedades infecciosas y embarazo II Madrid, España: Editorial Panamericana*. 2007:721-24.
73. Geirsson RT. Progesterone and an aftermath to FIGO2009. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2009;88(11):1178-9.
74. Bacq Y, Sapey T, Brechot M, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology*. 1997;26(2):358-64.
75. INVIMA. FALLO TERAPÉUTICO 2005 [Available from: https://www.invima.gov.co/images/stories/boletines/BOLETIN_11.pdf].
76. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;1:CD004947.
77. Saccone G, Khalifeh A, Elimian A, Bahrami E, Chaman-Ara K, Bahrami M, et al. Vaginal progesterone vs intramuscular 17 α -hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singleton gestations: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017;49(3):315-21.
78. Khalifeh A, Berghella V. Universal cervical length screening in singleton gestations without a previous preterm birth: ten reasons why it should be implemented. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2016;214(5):603. e1-. e5.
79. Conde-Agudelo A, Romero R. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: clinical and public health implications. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2016;214(2):235-42.
80. Grobman WA, Thom EA, Spong CY, Iams JD, Saade GR, Mercer BM, et al. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in nulliparas with cervical length less than 30 mm. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2012;207(5):390. e1-. e8.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Tabla 1.

Mecanismos de Acción de la Progesterona para la Prevención del Parto Pretérmino
Efecto antagonista de los estrógenos, por inhibición de los receptores de estrógenos de las células miometriales uterinas
Altera la síntesis de estrógenos en las membranas fetales y en la placenta
Estimula la transcripción de ZEB1 (Zinc finger E-box Bindinghomeoboxprotein) y ZEB 2 que inhiben la conexina 43(proteína de unión-gap que ayuda a sincronizar la actividad contráctil)
Cambios en la expresión del PR-A y PR-B (disminuye la relación PR-A/PR-B lo que mantiene la quiescencia uterina)
Interfiere con la regulación mediada por cortisol de la expresión génica placentaria
Bloquea y descompone los receptores de oxitocina
Establece un ambiente inmunológicamente favorable
Disminuye la Síntesis de citoquinas mediadoras de la infección en las membranas y placenta (efecto antiinflamatorio)
Inhibe la síntesis de prostaglandina
Inhibe la síntesis de óxido nítrico
Reduce la síntesis de hormona liberadora de corticotropina (CRH) a nivel placentario
Bloqueo de la degradación del estroma cervical disminuyendo la secreción de metaloproteasas y el reclutamiento de neutrófilos.
Induce la secreción de proteínas de matriz extracelular por parte del estroma cervical
Inhibe la remodelación cervical
Altera la barrera de la inflamación/infección ascendente del cérvix
Reduce la frecuencia de la contracción miometrial
Atenúa la respuesta a la hemorragia/inflamación en la decidua



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Anexo 1. Cuestionario PNM en parto pretermino.

1.	Considera usted que el PPT es un problema en salud pública (incluye impacto económico)?
2.	Cuál cree usted que es (son) el (los) mecanismo(s) de acción de la PNM en la prevención y tratamiento del PPT?
3.	Considera usted que la PNM es útil en prevención del PPT?
4.	Cuáles son las indicaciones de la PNM en prevención de PPT?
5.	Cuál considera usted debe ser la vía de administración de la PNM para prevención de PPT?
6.	Cual considera usted debe ser la dosis de PNM para prevención del PPT?
7.	Hasta que semana está indicado el inicio de la PNM para la prevención del PPT?
8.	Considera usted que la PNM es útil en el tratamiento de la amenaza y/o trabajo de PPT?
9.	Cuáles son las indicaciones de la PNM en la amenaza y/o trabajo PPT?
10.	Cuál considera usted debe ser la vía de administración de la PNM para la amenaza y/o trabajo PPT?
11.	Cuál considera usted debe ser la dosis de PNM para la amenaza y/o trabajo PPT?
12.	En qué escenarios clínicos considera usted debe suspender el tratamiento o la profilaxis de PNM en PPT?
13.	Hasta qué edad gestacional considera usted debe continuar el tratamiento con PNM para prevención de PPT?
14.	Hasta qué edad gestacional considera usted debe continuar la PNM para tratamiento de la amenaza y/o trabajo de PPT?
15.	La suspensión de la PNM en prevención y manejo PPT debe ser gradual o abrupta?
16.	Considera usted que el uso concomitante de la PNM con el cerclaje cervical es útil?
17.	Considera usted que el uso concomitante de la PNM con el uso de pesario cervical es útil?
18.	Tiene algún efecto la PNM en cuanto a su uso concomitante con tocolíticos
19.	Considera que la PNM es útil en el embarazo múltiple? Otros
20.	Considera usted que la PNM es útil en cirugía fetal?
21.	Existen contraindicaciones relativas o absolutas en el uso de la PNM en el PPT y cuáles serían?
22.	Existen eventos adversos de la PNM en PPT y cuáles serían?
23.	Considera usted que el uso de la PNM en PPT es una medicación segura en términos de: Teratogenicidad, Aborto/óbito, Diabetes gestacional, Efectos en el neonato, otros.
24.	Cuándo considera que existe un fracaso terapéutico de la PNM en prevención y tratamiento de PPT?
25.	Cómo califica usted a la PNM (en términos de eficacia, efectividad, seguridad, efectos adversos, aceptación) comparada con las otras presentaciones de progesterona?