ARTÍCULOS ORIGINALES

Prevención del parto pretérmino, mediante la administración de progesterona, sola o combinada con cerclage cervical

Prevention of preterm labor, through the administration of progesterone, single or combined with cervical cerclage

Dra. Sabrina Cervantes[1]
Dr. Héctor Borboa[2]
Dr. Norberto Reyes[3]

Cómo citar este artículo:
Cervantes S., Borboa H., Reyes N.: Prevención del parto pretérmino, mediante la administración de progesterona, sola o combinada con cerclage cervical. Rev. Latin. Perinat. (2021) 24:208

Fecha de recepción: 04 de mayo 2021
Fecha de aceptación: 24 de junio 2021

RESUMEN

Los nacimientos pretérmino afectan a 15 millones de embarazos a nivel mundial cada año. La OMS estimó en el 2005, que corresponden a 9.6% de todos los nacimientos. Aún en mujeres sanas con embarazo de bajo riesgo se genera este trastorno. En el Instituto Nacional de Perinatología, (INPer) México, en el año 2013, se registraron 114 recién nacidos menores de 28 semanas; 225 nacieron entre las 28 y 31.6 semanas de gestación y cerca de 700 niños fueron prematuros tardíos. Al analizar por ecografía la longitud del cervix al momento del tamizaje y de la clasificación de las pacientes como de alto riesgo para parto prematuro, no se encontró diferencia significativa respecto a esta variable entre los 3 grupos incluidos en la serie de estudio, p=0.09. En relación a los factores de riesgo para parto prematuro, solo se encontró diferencia en el antecedente de cirugía cervical, el cual fue menor en el grupo 1 (p=0.05). Actualmente, se tienen las herramientas para clasificar a las pacientes en grupo de alto y bajo riesgo para parto prematuro. Nuestro estudio, demuestra que los tres grupos analizados tuvieron una media similar en la terminación de la gestación, por lo tanto sería lo mismo implementar cualquiera de las tres estrategias en la población de alto riesgo para parto prematuro.

PALABRAS CLAVE: Parto pretermino. Prematurez. Progesterona. Cerclage cervical.

ABSTRACT

Preterm births affect 15 million pregnancies worldwide each year. The WHO estimated that premature deliveries correspond to 9.6% of all births in 2005. This disorder is also registered in healthy women with low-risk pregnancies. The National Institute of Perinatology, (INPer) Mexico reported to deliver to 114 newborns under 28 weeks during 2013; 225 were born between 28 and 31.6 weeks' gestation and about 700 infants were late preterm. Ultrasound cérvix length measure and the classification as high risk for preterm birth did not find significant difference with respect to this variable between the 3 groups included in the study series, p = 0.09 . Regarding the risk factors for preterm birth, a difference was only found in the cervix surgery past history patients, which was lower in group 1 (p = 0.05). Currently, we have the tools to classify patients into a high and low risk group for preterm birth. Our study shows that the three groups analyzed had a similar mean in the termination of pregnancy, therefore it would be the same to implement any of the three strategies in the population at high risk for preterm birth.

KEY WORDS: Preterm labor. Prematurity Progesterone. Cervical cerclage.

INTRODUCCIÓN

El nacimiento pretérmino se define por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el que ocurre entre la semana 20 y 37 de gestación o menos de 259 días desde la fecha de última menstruación y es un factor de riesgo que tiene impacto en la salud, bienestar y desarrollo del recién nacido, no solamente durante la etapa perinatal sino durante la vida adulta. (1,2)

Las complicaciones relacionadas constituyen la principal causa de mortalidad y morbilidad perinatal de los niños pretérmino. Las causas son diversas, como: la remodelación cervical, la activación

Instituto Nacional de Perinatología. Ciudad de México. México
1. Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia
2. Investigador en Ciencias Médicas
3 Profesor Titular de Curso de Especialización en Obstetricia y Ginecología
Ciudad de México. México

decidual de las membranas y las contracciones del miometrio. Esta alteración no cursa siempre con inicio espontáneo del trabajo de parto, frecuentemente el nacimiento pretérmino es iatrogénicos debido a que la salud de la madre o el feto está comprometida. A pesar de los avances en el cuidado neonatal, aún existe riesgo de presentar desordenes visuales y auditivos; enfermedades pulmonares crónicas; parálisis y retraso en el desarrollo durante la infancia e incluso la muerte. Además, aun cuando se cuenta con estrategias de tamizaje y prevención, no se ha logrado disminuir su prevalencia en los últimos 50 años, de allí la importancia de realizar intervenciones para su prevención.(3)

Los nacimientos pretérmino afectan a 15 millones de embarazos a nivel mundial. La OMS estimó en el 2005, que corresponden a 9.6% de todos los nacimientos. Aún en mujeres sanas con embarazo de bajo riesgo se genera este trastorno. Jarde (4) reporta que en una serie de 1387 mujeres sanas con embarazos de bajo riesgo, se registraron nacimientos pretérmino en diversa proporción de acuerdo a países y población: 3.6% en Alemania a 14.7% en Egipto. En el estudio longitudinal (INTERGROWTH) entre múltiples países, se incluyeron 4321 embarazos de bajo riesgo, el rango de parto pretérmino fue de 5% (5,6). En el Instituto Nacional de Perinatología, (INPer) México, en el año 2013, se registraron 114 recién nacidos menores de 28 semanas; 225 nacieron entre las 28 y 31.6 semanas de gestación y cerca de 700 niños fueron prematuros tardíos. (7).

En la revisión sistemática reportada por Roeckner y col. (10) se comparó la eficacia del pesario, cerclaje, progesterona vaginal y progesterona intramuscular (17-OHPC) para la prevención del parto pretérmino antes de las 35 semanas en embarazos únicos, asintomáticas y con cérvix corto por ultrasonido. Se obtuvieron 18 estudios con 4902 pacientes que se trataron con pesario, cerclaje, progesterona vaginal, 17 OHP-C o la combinación de tratamientos los cuales se incluyeron en el meta-análisis, con los siguientes resultados: el cerclaje junto con la progesterona se asoció al menor riego de parto pretérmino antes de las 35 semanas (OR 0.08; 95% IC 0.01-0.46), seguido de sólo progesterona vaginal (OR 0.14; 95% IC 0.02-0.83) y concluyeron que el cerclaje combinado con progesterona vaginal y sólo progesterona reducen significativamente el parto pretérmino antes de las 35 semanas.

Conde Agudelo y col. (9) realizó un meta-análisis y revisión sistemática en donde se comparó el uso de progesterona vaginal versus cerclaje con o sin placebo en mujeres con gestación única, nacimiento prematuro espontáneo previo y cérvix corto (<25 mm) por ultrasonido en la segunda mitad del embarazo, Se incluyeron 5 ensayos que compararon progesterona vaginal versus placebo (265 mujeres) y 5 que compararon cerclaje versus ningún cerclaje (504 mujeres), se concluyó que la progesterona vaginal, en comparación con placebo, significativamente reduce el riesgo de parto prematuro <35 y <32 semanas de gestación, morbilidad / mortalidad perinatal combinada, sepsis neonatal, morbilidad neonatal e ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (RR) de 0.29 a 0.68). Cerclaje, en comparación con ningún cerclaje, significativamente disminuyó el riesgo de parto prematuro <37, <35, <32 y <28 semanas de gestación, morbilidad / mortalidad perinatal y peso al nacer <1500 g (RR de 0,64 a 0,70). Se concluyó que la progesterona vaginal y el cerclaje son igualmente eficaces para prevenir el parto prematuro y mejorar los resultados perinatales en mujeres con una gestación única, parto prematuro espontáneo previo o cérvix corto.

Con estos antecedentes se decidió realizar un estudio, cuyo objetivo fue comparar la eficacia del uso de progesterona, cerclaje y progesterona con cerclaje para prevenir el parto pretérmino así como desenlaces perinatales adversos en mujeres con alto riesgo de presentar parto pretérmino.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio es una cohorte prospectiva analítica, que se realizó en la Unidad de Investigación de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología, (INPer), en el periodo comprendido entre enero 2015 a mayo de 2017, en la clínica de tamizaje de parto prematuro. Previo consentimiento informado, se realizó el tamizaje para parto prematuro en primer o segundo trimestre de la gestación, basado en la medición de la longitud cervical por vía vaginal más el interrogatorio de antecedentes obstétricos (antecedente de parto prematuro, antecedente de cirugía cervical, antecedente de instrumentación cervical, antecedente de tabaquismo, etc.). Las pacientes fueron clasificadas en alto o bajo riesgo para parto prematuro según el tamizaje.

La medición de longitud cervical se realizada con transductor endovaginal de 5-7 MHz, de equipo ultrasonido Voluson E8. Para iniciar el procedimiento,

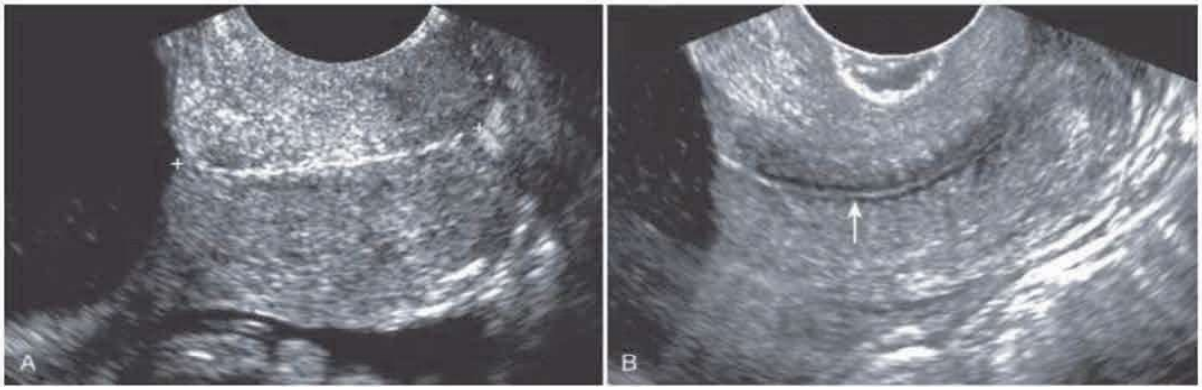

Figura 1. A. Calipers indicando medición de longitud cervical B. Área glandular normal del cérvix. La flecha indica el canal cervical. Fuente: Hournaz H, Glanc P. Cervical Ultrasound and preterm birth. Diagnostic Ultrasound. Elseiver 2017. Chapter 44, 1495-1510.

la paciente debía vaciar la vejiga y colocarse en posición de litotomía. El transductor se insertaba lentamente en la vagina y se dirigía hacia el fondo del saco anterior. Se debe tener cuidado en evitar aplicar presión al cérvix, lo cual podría incrementar artificialmente la longitud cervical. Se obtiene un corte sagital del cérvix y la mucosa endocervical (la cual podrá ser de mayor o menor ecogenicidad respecto al cérvix) se usa como guía para la identificar la posición del orificio cervical interno, evitando confundirlo con el segmento uterino inferior, el cérvix debe ocupar por lo menos 65-75% de toda a imagen. Se utilizan los calipers para medir la distancia linear entre el área de ecogenicidad triangular en el orificio cervical externo y la muesca en forma de V en el orificio cervical interno. Deben realizarse 3 mediciones y se selecciona la más corta.

La sensibilidad y el valor predictivo positivo (VPP) de la longitud cervical es muy diferente, por ejemplo, en mujeres con o sin parto pretérmino previo. En las gestaciones únicas sin antecedente, la sensibilidad de una longitud cervical (LC) corta para presentar parto pretérmino posterior es de 35% a 45% VPP (20% a 30) La sensibilidad es aproximadamente del 35% en gemelos. Sin embargo, la sensibilidad de una LC corta es del 70%, en un embarazo único con un parto pretérmino previo. **(Fig.1)**

Las pacientes consideradas como de alto riesgo para parto prematuro se dividieron en 3 grupos; Grupo 1, recibió tratamiento con progesterona micronizada 200 mg vía vaginal diarios desde la clasificación hasta la resolución de la gestación o la semana 34 de gestación. Grupo 2, se les colocó cerclaje cervical por indicación de médico obstetra al momento de la clasificación y fue retirado ante la inminencia de nacimiento o entre la semana 36-37 de gestación por protocolo institucional. Grupo 3, se les colocó cerclaje cervical por indicación de médico obstetra al momento de la clasificación y fue retirado ante la inminencia de nacimiento o entre la semana 36-37 de gestación por protocolo institucional, además de recibir tratamiento con progesterona micronizada 200 mg vía vaginal diarios hasta la resolución de la gestación o la semana 34 de gestación.

A todas las pacientes se les realizaron cultivos vaginales al momento de la clasificación y se les dio seguimiento cada 2 semanas para valoración de síntomas y medición de longitud cervical. La resolución de la gestación fue de forma espontánea, ya sea por ruptura de membranas o por inicio de actividad uterina. En todos los casos incluidos en el análisis, se recopilaron los resultados perinatales para valorar las diferencias entre los 3 grupos. El protocolo fue realizado con la aprobación de los comités de investigación, ética y bioseguridad del INPer. El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS de IBM, versión 20.

RESULTADOS

Se incluyeron en el análisis 220 pacientes, que cumplieron los criterios de inclusión y terminaron su seguimiento dentro del INPer. El total de pacientes se dividió en 3 grupos. Grupo 1: 60 pacientes de alto riesgo para parto pretérmino que tuvieron tratamiento con progesterona 200 mg vía vaginal desde su diagnóstico hasta la resolución de la gestación, Grupo 2: 80 pacientes de alto riesgo para parto pretérmino

a las que se les realizó cerclaje cervical al momento de la clasificación en el grupo de alto riesgo. Grupo 3: 80 pacientes de alto riesgo para parto pretérmino a las que se les realizó cerclaje cervical al momento de la clasificación, más tratamiento con progesterona 200 mg vía vaginal hasta la resolución del embarazo. En relación a la edad materna, en el Grupo 1 se encontró una media de 30.9 años DE 7.11, en el Grupo 2 una media de 29.28 años DE 5.57. En el Grupo 3 una media de 29.87 años DE 5.49. En relación al número de gestaciones, en el Grupo 1 se encontró una mediana de 3 gestaciones con un mínimo de 1 y un máximo de 6, en el Grupo 2 se encontró una mediana de 3 gestaciones con un mínimo de 1 y un máximo de 6. En el Grupo 3 una mediana de 3 con un mínimo de 1 y un máximo de 7.

Las características del Grupo 1 en relación a antecedentes de importancia para parto prematuro fueron las siguientes: 10 pacientes (16%) tenían antecedente de cirugía cervical, 24 pacientes (40%) tenían antecedente de por lo menos un parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación, 4 pacientes (6.6%) tenían

el diagnóstico de incompetencia ístmico cervical al momento del ingreso al estudio, 1 paciente (1.6%) tenía antecedente de malformación uterina, 37 pacientes (61%) tenían antecedente de al menos un legrado en un embarazo previo antes de la semana 20 de gestación, al momento del ingreso al estudio la media de longitud cervical medida por vía vaginal fue de 24.66 mm DE 6.26.

Las características del Grupo 2 en relación a antecedentes de importancia para parto prematuro fueron las siguientes: 41 pacientes (51%) tenían antecedente de cirugía cervical, 37 pacientes (46%) tenían antecedente de por lo menos un parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación, 30 pacientes (37%) tenían el diagnóstico de incompetencia ístmico cervical al momento del ingreso al estudio, 8 pacientes (10%) tenía antecedente de malformación uterina, 65 pacientes (81%) tenían antecedente de habérseles realizado al menos un legrado en un embarazo previo antes de la semana 20 de gestación, al momento del ingreso al estudio la media de longitud cervical medida por vía vaginal fue de
23.79 mm DE 10.11

Las características del Grupo 3 en relación a antecedentes de importancia para parto prematuro fueron las siguientes: 33 pacientes (41%) tenían antecedente de cirugía cervical, 41 pacientes (51%) tenían antecedente de por lo menos un parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación, 30 pacientes (25%) tenían el diagnóstico de incompetencia ístmico cervical al momento del ingreso al estudio, 5 pacientes (6.5%) tenía antecedente de malformación uterina, 52 pacientes (65%) tenían antecedente de habérseles realizado al menos un legrado en un embarazo previo antes de la semana 20 de gestación, al momento del ingreso al estudio la media de longitud cervical medida por vía vaginal fue de
21.53 mm DE 10.06 **(Tabla 1)**

Al analizar la longitud cervical al momento del tamizaje y de la clasificación de las pacientes como de alto riesgo para parto prematuro, no se encontró diferencia estadísticamente significativa respecto a esta variable entre los 3 grupos p=0.09. En relación a los factores de riesgo para parto prematuro, solo se encontró diferencia en el antecedente de cirugía cervical, el cual fue estadísticamente menor en el grupo 1 (p=0.05).

En los grupos que recibieron progesterona (grupo 1 y grupo 3), la edad gestacional promedio en que se inició el tratamiento en el grupo 1 fue de
20.6 semanas vs en el grupo 3 que se inició el tratamiento a las 16.6 semanas de gestación con diferencia estadísticamente significativa p<0.05.

En relación a los resultados perinatales, la terminación del embarazo fue como resultado de un parto espontáneo, ya sea por ruptura de membranas o por inicio de actividad uterina. En el grupo 1 le edad gestacional promedio de resolución del embarazo fue de 35.6 semanas de gestación con un mínimo de 18.3 y un máximo de 40.5 semanas, en el grupo 2 la edad gestacional promedio de terminación de la gestación fue de 34.6 semanas, con edad mínima de 21.2 semanas y máxima de 40.2; en el grupo 3, la edad gestacional promedio de terminación de la gestación fue 34.6 semanas con edad mínima de 18.1 y máxima de 41.1 semanas. En los grupos 2 y 3 en los que se colocó cerclaje y que llegaron al término de la gestación, en todos los casos fue retirado por protocolo institucional entre las 36 y 37 semanas de gestación. No se encontró diferencia significativa en la edad de terminación de la gestación p 0.72.

Grupo	Cirugía cervical	PP<34 semanas	IIC al momento de ingreso al estudio	Malformación uterina	LUI<20 sdg	LC al inicio
1	10 pacientes (16%)	24 pacientes (40%)	4 pacientes (6.6%)	1 paciente (1.6%)	37 pacientes (61%)	24.6 mm (+/- 6.26)
2	37 pacientes (46%)	30 pacientes (37%)	8 pacientes (10%)	8 pacientes (10%)	65 pacientes (81%)	23.79 mm (+/- 10.11)
3	33 pacientes (41%)	41 pacientes (51%)	30 pacientes (25%)	5 pacientes (6.5%)	52 pacientes (65%)	21.53 mm (+/- 10.06)

Tabla 1. Factores de riesgo entre los 3 grupos para parto pretérmino

DISCUSIÓN

Se ha demostrado (8) que el uso de cualquiera de las medidas anteriormente mencionadas en pacientes de riesgo versus ninguna intervención, reduce significativamente el parto pretérmino antes de las 34 semanas de gestación. En nuestro estudio se dividió a la población estudiada en tres grupos y según sus características y factores de riesgo para presentar parto pretérmino se indicó el
tratamiento establecido.

En diversos meta-análisis (9,11) se ha demostrado efectividad diferente para la prevención de parto prematuro según las herramientas utilizadas. Se ha demostrado que el uso del cerclaje cervical no tiene utilidad en la prevención de parto prematuro. En nuestro estudio se encontró eficacia similar en los tres grupos de tratamiento, por lo que se considera que estos resultados dependen del apego de la paciente al tratamiento, de la técnica quirúrgica utilizada y de la habilidad del médico para la colocación del cerclaje.

Las características generales de la población en los tres grupos eran muy similares en relación al factor de riesgo más importante para perto pretérmino, que es el antecedente de haberlo tenido en un embarazo previo.,

Un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico (9) reportó que mujeres con embarazo único y longitud cervical <25 mm entre las 22-24 semanas presentaban riesgo de tener parto pretermino 6 veces mayor que las pacientes con longitud cervical >40 mm. En ausencia de intervención un estimado de 17% de recién nacidos de mujeres con longitud cervical menor a 25 mm antes de las 25 semanas presentará muerte neonatal temprana o desarrollarán complicaciones mayores como síndrome de distrés respiratorio, hemorragia intraventricular, entereocolitis necrotizante y sepsis neonatal. (54)

En el meta-análisis y revisión sistemática de Conde Agudelo y col. (11) se comparó el uso de progesterona vaginal versus cerclaje con o sin placebo en mujeres con gestación única, nacimiento prematuro espontáneo previo y cérvix corto (<25 mm) por ultrasonido en la segunda mitad del embarazo. Se reportó que el uso de cerclaje en mujeres con embarazo único, antecedente de parto pretérmino y una longitud cervical <25 mm se asoció a una reducción significativa de parto pretérmino <37 semanas (RR, 0.70; IC 95% 0.58-0.89), <35 semanas (RR 0.70%; IC 95% 0.55-0.98), <32 semanas (RR, 0.66% IC 95% 0.48-0.91) y <28 semanas (RR, 0.64; IC 95% 0.43-0.96), morbi-mortalidad perinatal (RR, 0.64%; IC 0.45-0.91) y peso <1500 g (RR, 0.64; IC 95% 0.45-0.90), número necesario a tratar 6.14.

La administración de progesterona vaginal en mujeres con longitud cervical <25 mm antes de las 25 semanas de gestación se asocia a reducción significativa de riesgo de parto pretérmino de <28 a <35 semanas de hasta 44%; distrés respiratorio, morbi-mortalidad neonatal y admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales hasta en 41%. Estos beneficios se han encontrado en mujeres con gestación única con o sin historia de parto pretérmino espontáneo y no hubo diferencia si presentaban longitud cervical <10mm, 10-20 mm y 21-25 mm. El número necesario a tratar para prevenir un caso de parto pretérmino o desenlaces neonatales adversos va de 10-19 mm. El número necesario de tamizaje para prevenir un parto pretérmino antes de las 34 semanas es de 125 y de 225 para prevenir un caso de

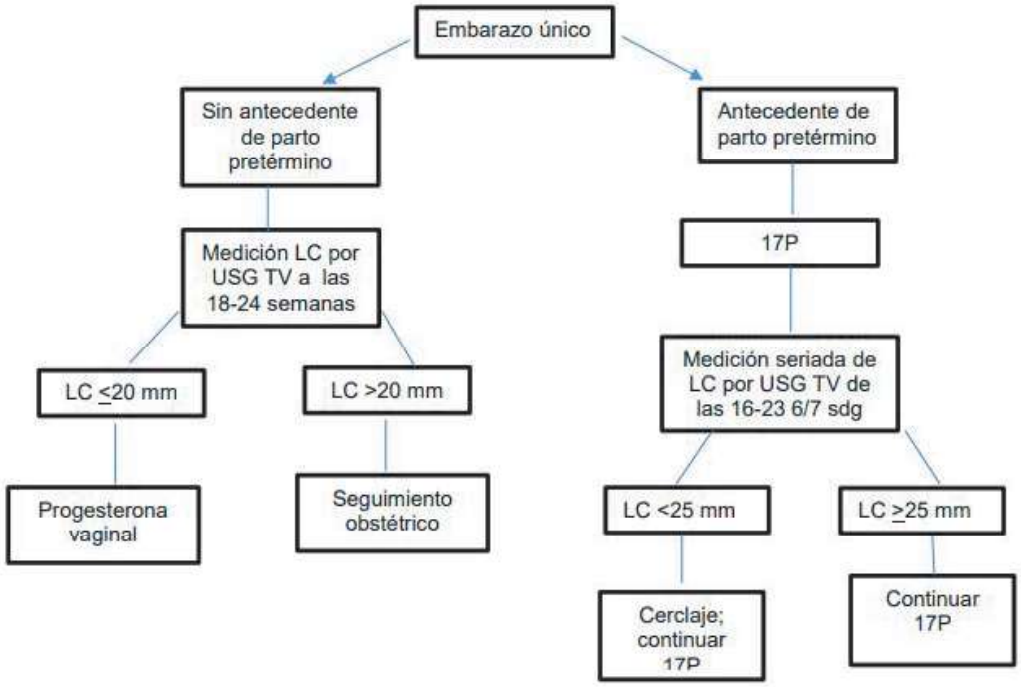

Figura 2. Protocolo de manejo. 17-P: 17 α- hidroxiprogesterona, LC: longitud cervical, PP parto pretérmino, USG: ultrasonido, TV.

morbi-mortalidad neonatal mayor. Se ha demostrado (54,56) que la combinación de un tamizaje universal y la administración de progesterona en pacientes con cérvix corto es costo-efectiva. Considerando lo referido se propone una algoritmo práctico para los casos de riesgo de parto pretérmino. **(Fig 2)**

CONCLUSIONES

Actualmente tenemos las herramientas necesarias para clasificar a las pacientes en grupo de alto y bajo riesgo para parto prematuro.

Nuestro estudio, demuestra que los tres grupos analizados tuvieron una media en la terminación de la gestación similar, por lo tanto según lo encontrado sería lo mismo implementar cualquiera de las tres estrategias en la población de alto riesgo para parto prematuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vogel J., Chawanpaiboon S, Moller A, et al. The Global Epidemiology of preterm birth. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology xxx (2018) 1e10

2. Kramer MS, Papageorghiou A, Culhane J, Bhutta Z, Goldenberg RL, Gravett M, et al. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. Am J Obstet Gynecol 2012;206(2):108e12.

3. Hyagriv N, Jay D, Romero R. Preterm Labor and Birth. 2017. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Chapter 29, 615-646.e11.

4. Jarde A, Lutsiv O, Park CK, et al. Effectiveness of progesterone, cerclage and pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies: a systematic review and network meta-analysis. BJOG 2017; 124:1176– 1189

5. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, et al. The world health organization fetal growth charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight. PLoS Med 2017;14(1). e1002220

6. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Cheikh Ismail L, Lambert A, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound

measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. Lancet 2014;384(9946):869-79.
7. Departamento estadística del Instituto Nacional de Perinatología
8. Schaaf JM, Liem SM, Mol BW, Abu-Hanna A, Ravelli AC. Ethnic and racial disparities in the risk of preterm birth: a systematic review and meta- analysis. Am J Perinatol 2013;30(6):433-50
9. Conde-Agudelo A, Romero R. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: clinical and public health implications. Am J Obstet Gynecol. 2016: 235-243.
10. Roeckner J., Sanchez-Ramos L.: The comparative efficacy of cervical
pessary, cerclage, vaginal and parenteral progesterone for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix and a singleton gestation: a systematic review and network meta-analysis. Am J of Obstet Gynecol, 2017: 216, (1) S382-S382
11. Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, Nicolaides K. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclaje to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2018: 10-26

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES
Dra. Sabrina Cervantes
sabrina_cervantes@hotmail.com
Ciudad de México. México