

AMENAZA DE ABORTO Y EVALUACION DE LOS NIVELES DE PROGESTERONA

Dr. Andrés Calle M. *

Dr. Homero Loza **

Dr. Marco Orbea **

Dr. Manuel Caizabanda **

RESUMEN

La amenaza de aborto afecta al 25% de las pacientes embarazadas y las implicaciones de las causas endocrinológicas son amplias. Las recomendaciones en diferentes protocolos de manejo del uso de progesterona, la relación entre la gestación y la esta hormona está documentada. Se intenta demostrar que los niveles bajos de progesterona están correlacionados con la amenaza de aborto. Se realizó una investigación clínica, transversal, experimental, en el Hospital Gineco-Obstétrico "Isidro Ayora" de los niveles séricos de progesterona en 45 pacientes, con gestaciones entre 42 y 98 días, que experimentan sintomatología propia de amenaza de aborto. Estas pacientes fueron evaluadas clínicamente, demostrándose la vitalidad embrionaria o fetal por ecografía. Posteriormente se realizó la determinación de los niveles séricos de progesterona por el método de radioinmunoanálisis.

En más del 80% (n=37) de las pacientes se encontraron niveles séricos de progesterona por debajo de los considerados normales. Para los estudios comparativos se elaboraron dos grupos de pacientes, el primero con niveles bajos de progesterona y el segundo con niveles normales. Al comparar la significación estadística de estos valores con el dolor, sangrado genital, dilatación y borramiento, no se encontró diferencia significativa. Se halló diferencias estadísticamente representativas en la amenorrea, los valores séricos de progesterona y la edad gestacional determinada por ecografía, lo que nos hace pensar que la deficiencia de la hormona en la primera mitad del embarazo se relaciona directamente con la sintomatología de amenaza de aborto.

SUMMARY:

The threatened abortion affects about 25% of pregnant patients and the endocrinological causes have important implications. The use of progesterone in certain management protocols in these cases, will suggest the relation between the symptomatology of threatened abortion and the lower levels of progesterone. We have carried out a clinic, transversal and experimental investigation in the Hospital Gineco-Obstetrico "Isidro Ayora" in which was determine the levels of serum progesterone levels, in 45 pregnant patients with amenorrhoea between 42 and 98 days, and symptomatology of threatened abortion. The patients were evaluated clinicalily, the fetal cardiac heart beat was confirmed by ultrasound examination and the serum progesterone levels were measured by radioimmunoanalysis.

More than 80% of the patients had lower progesterone serum levels of the recommended for the gestationa age. For the comparative study two groups were created, the first with abnormal (lower) levels of serum progesterone; and the second with normal levels. We compare the difference between the two groups with abdominal pain, genital bleeding, dilatation and enhacement but we haven't found stadistical significance difference. We found a stadistical significant difference between the amenorrhoea, progesterone serum levels and ecografic gestational age, this could make us conclude that lower levels of progesterone in first half of pregnancy are related with the sintomatology of threatened abortion.

INTRODUCCION

La pérdida gestacional temprana es la complicación más frecuente del embarazo, suelen pasar inadvertidas y se presentan antes o en el momento de la menstruación esperada. El 15 al 20% restante es de abortos espontáneos o embarazos ectópicos. Estas pérdidas ocurren con una tasa de 114 por hora y dan como resultado dolor físico importante, problemas psicológicos, gastos médicos y ausentismo laboral.

Antes las medidas para prevenir la pérdida gestacional temprana y valorar la eficacia de sus pruebas diagnósticas y los esquemas de tratamiento se ignoraban en gran parte y se estudiaban poco. La mayor parte de las mujeres sanas no requieren valoración por una pérdida gestacional. Sin embargo, todas merecen explicaciones, un trato amable y apoyo emocional; a menudo es útil informar a la pareja del pronóstico favorable para el si-

guiente embarazo, casi el 80 a 90 % de las mujeres con un aborto espontáneo aislado tendrán un recién nacido viable en la siguiente gestación. La posibilidad de un embarazo exitoso es máxima si la mujer tuvo antes uno ó más nacidos vivos, y está un poco disminuido en las mayores de 35 años.

El aborto espontáneo en el primer trimestre es un instrumento de selección natural, que mejora eficazmente la calidad de los fetos que pueden llegar a término. Las anomalías endócrinas representan el 10 al 15 % de causas de aborto. El monitoreo hormonal incluyen la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (B-HCG), lactógeno placentario (LP), estradiol(E2) y progesterona (P4). La ecografía ha sido utilizada como parámetro pronóstico para muchas pacientes. Sin embargo, la deficiencia de progesterona puede ser un factor etiológico importante en la amenaza de aborto. Como la progesterona mantiene la decidua, su deficiencia interfiere, teóricamente, con la nutrición del producto de la concepción, contribuyendo así al proceso patológico.

* Médico Ginecólogo Obstetra y MSc en Bioestadística e Investigación Médica

** Médico Ginecólogo Obstetra

FUNDAMENTOS TEORICOS

El aborto está entre las diez primeras causas de morbilidad femenina, ocupando el segundo lugar, con una tasa de 34.3 por 10.000 mujeres, según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), en 1997.¹ La amenaza de aborto es común, y la sintomatología está presente en el 20 al 25% de las gestantes.²

En la pérdida espontánea, son las alteraciones hormonales, las que ocupan el segundo lugar, dentro de las cuales la inadecuada producción de progesterona por el cuerpo lúteo es lo principal.² La determinación de los valores hormonales de Beta hCG y progesterona, en la paciente con amenaza de aborto es vital, pues no solo, puede ayudar a manejar clínicamente una pérdida potencialmente evitable sino que al no haber problemas, se orientará al clínico en la consejería de la paciente hacia otras categorías etiológicas.²⁻⁴

La progesterona y sus esteroides similares denominados progestágenos, han recibido esta denominación por la suposición de que son indispensables en el proceso de la gestación. La extirpación de la placenta, que es la mayor fuente de producción de progestágenos en el embarazo, es incompatible con el mantenimiento del embarazo.⁵⁻⁶

Los inicios del aislamiento de la progesterona se remontan a 1929, en que Corner y Allen prepararon extractos de cuerpo lúteo de cerdas con el fin de transformar el endometrio a su estado secretor en una coneja ovariectomizada. Luego, Butenandt, describía la estructura química de la progesterona, la que según sus estudios tenía carbono, hidrógeno y oxígeno, y la molécula tenía 21 átomos de carbono y dos átomos de oxígeno, presentes como cuerpos cetónicos. A lo largo de este siglo se han aislado de la orina de mujeres embarazadas 43 compuestos con la estructura básica (pregnano) de la progesterona, solo dos de estos compuestos, dihidroprogesteronas, tienen la capacidad de transformar el endometrio en secretor.^{5,7} Las dihidroprogesteronas, difieren de la progesterona en que poseen un grupo oxidrilo en el lugar de la cetona C-20 y entre sí en la orientación espacial de este grupo oxidrilo.^{5,6,8}

PRODUCCION DE PROGESTAGENOS EN EL EMBARAZO

El cuerpo lúteo se mantiene a lo largo de todo el embarazo y su producción de progestágenos no cesa en ningún momento. La evidencia que corroboró esta hipótesis se basó en el hecho de que la vena ovárica del lado en el que se hallaba el cuerpo lúteo, tenía una concentración mayor, que la vena ovárica del lado contralateral. Se sabe además que la producción ovárica de progestágenos es progresivamente menor a medida que el embarazo progresa. La concentración de progesterona en la vena uterina es en la mitad del embarazo unas 10 veces y al término unas 2 veces superior a la de las venas periféricas lo que dice claramente que parte de la producción progestacional de la placenta pasa a la circulación materna.^{5,7,9}

Biosíntesis de progesterona

Todos los esteroides están formados por fragmentos de 2 carbonos (acetatos). Después de la formación de colesterol, hay otro paso común en la biosíntesis de los esteroides, para dar un compuesto de 21 átomos de carbono, la pregnenolona.^{9,10} Después, las rutas difieren para dar origen a los estrógenos, andrógenos, corticoides y progesterona. La concentración de pregnenolona en la arteria umbilical es superior a la de la vena umbilical, al parecer, la placenta extrae unos 44 mg de esta sustancia por cada 100 ml de sangre fetal que pasa por ella. La dexametasona

puede disminuir la producción de progesterona en las suprarrenales maternas y fetales, pero no originan descensos en la concentración sérica de progesterona.^{8,10}

METABOLISMO DE LA PROGESTERONA

a. Placentario

La mayor parte es por hidroxilación. Una capacidad con importancia fisiológica es la de convertir la 20-alfa-dihidroprogesterona en progesterona. Es por este mecanismo que, al parecer, gran parte de la progesterona es producida, con el aporte de 20-alfa-dihidroprogesterona fetal.¹⁰

b. Fetal

Al término del embarazo el feto extrae 280 ng de progesterona por cada mililitro que pasa a través de él. Este cálculo se realiza por la diferencia de concentraciones en la vena umbilical y la arteria umbilical. El feto es capaz de transformar la progesterona en 20-alfa o 20-beta-dihidroprogesterona, y puede además hacer el proceso inverso y reconstituir la progesterona. Puede ser que el mecanismo de interconversión sirva como una reserva fetal de hormona.^{5,9,10}

c. Materno

La mayor parte es enviada a la circulación materna, en la cual tiene una vida media muy corta. El principal órgano que metaboliza la progesterona es el hígado. Un 80% de la hormona se excreta por el hígado y el riñón. Una pequeña parte de los metabolitos se exhalan o se eliminan por el sudor, al parecer, parte de estos metabolitos se almacenan en la grasa y se elimina al final de la gestación. La reducción de la progesterona genera metabolitos, como el pregnandiol, siendo el mejor parámetro de laboratorio para la eliminación de progesterona por la orina.^{5,6,9,10}

CONCENTRACION DE PROGESTAGENOS EN LOS COMPARTIMIENTOS MATERNO Y FETAL

Primera fase de la gestación

En la implantación, durante la cuarta semana posterior al último período menstrual, los niveles de progesterona en plasma son los de la fase luteínica normal. Un valor medio de consenso fue de 13.8 ng/ml. Es posible que la presencia del huevo fertilizado estimule el aumento del cuerpo lúteo, pues es probable que los niveles de progesterona aumenten ligeramente en las semanas 5 y 6 posteriores a la última menstruación. Hacia la semana 7 el valor es, según otra serie, de 19.4 ng/ml.¹¹

La evolución de las concentraciones de progesterona en las siguientes dos semanas, 7- 9, es motivo de controversia. Según una autoridad en el tema no se modifican, mientras que en otras dos publicaciones se señala un descenso.¹² Por lo general se coincide en que desde la semana 10 en adelante los niveles de la hormona aumentan, habiéndose comunicado hacia la semana 13 valores medios de 30.3 y 44 ng/ml.⁹

Es posible encontrar células granuloso-luteínicas aparentemente funcionales en el cuerpo amarillo del embarazo durante toda la gestación, y aún al término de la misma la vena que drena el ovario que contiene un cuerpo lúteo muestra una concentración de progesterona más elevada.¹³

Fase tardía de la gestación

En esta fase, el valor medio a término hallado es de 150 ng/ml y muestra todavía una notable variación, entre 125 y 190 ng/ml. La progesterona plasmática aumenta de modo uniforme hasta

las 34 - 35 semanas, pero no existe coincidencia en cuanto a las últimas semanas de embarazo. Algunos investigadores han encontrado un aumento continuo, otros un aplanamiento de curva y aún otros un descenso.¹⁴

ACCION FISIOLOGICA DE LOS PROGESTAGENOS

a. Sobre el endometrio

El rápido aumento de la síntesis de RNA que tiene lugar el día 16 del ciclo menstrual en las mujeres, produce una serie de fenómenos morfológicos y bioquímicos. Afecta principalmente las microvellosidades, que son necesarias para asegurar el contacto entre el blastocisto y el endometrio. Desde el momento de su entrada en la cavidad uterina, el blastocisto está en interacción con el endometrio. Es muy probable que de este hecho pueda deducirse la respuesta a la famosa pregunta de Halban: «¿Cómo sabe el cuerpo lúteo que hay un embarazo?».(15) El blastocisto envía una señal vibrante a través del organismo materno, que lleva al cuerpo amarillo la información urgente de la fertilización de un huevo y la necesidad de continuar por todos los medios la producción de progesterona. Aún no sabemos si esta señal proviene del blastocisto flotante o si es preciso que éste se una al endometrio.^{16,17}

b. Sobre la trompa de falopio

La progesterona promueve cambios secretorios en el revestimiento mucoso de las trompas de falopio. Estas secreciones son necesarias para la nutrición del óvulo fecundado que se está dividiendo.¹⁸

c. Sobre el miometrio

La presencia de un cuerpo extraño en el útero es un estímulo tanto para la hipertrofia como para la contracción del miometrio. El efecto sedante sobre la irritabilidad de la matriz es producido por la progesterona.¹⁸

d. Sobre las glándulas mamarias

La progesterona ejerce un efecto sinérgico con los estrógenos, y posiblemente otras hormonas, en la estimulación de crecimiento mamario durante el embarazo. Los estrógenos provocan el desarrollo de los tejidos del estroma mamario, el crecimiento del sistema de conductos, y el depósito de grasa de las mamas. La progesterona promueve el desarrollo de los lobulillos y alvéolos mamarios, haciendo que las células alveolares proliferen, aumentando de diámetro y adoptando una naturaleza secretora. Además, provoca tumefacción de las mamas, junto al incremento de líquido en el tejido subcutáneo.¹⁸

ABORTO

La organización Mundial de la Salud (OMS), define al aborto como la terminación de la gestación espontáneamente o por inducción, antes de la semana 20 o en la que el feto pesa 500g o menos. En algunos países europeos esta última definición es inferior a 1000g,¹⁹ en tanto otros autores han descrito supervivencia con peso inferior a los 500 gr.

Se estima que la incidencia de aborto es del 15 al 20% sobre el total de los embarazos. Más del 80% de los abortos se producen durante las primeras 12 semanas.³ Si al aborto diagnosticado por clínica y/o ecografía, se añaden los abortos muy tempranos, diagnosticados por elevación de β -hCG (gestación bioquímica), y el aborto preimplantación (discutido por algunos), la cifra de incidencia se incrementa.²⁰

La mayoría de los abortos precoces son morfológicamente anormales y, en algunas series, se han detectado anomalías cromosómicas hasta en un 60% de los casos.²¹ Alrededor del 80 al 85% de los abortos espontáneos ocurren en el primer trimestre y se relacionan a causas fetales; los factores maternos causan con mayor frecuencia abortos en el segundo trimestre.²²

En los abortos del primer trimestre, las anomalías cromosómicas son la causa de más del 50% de estos abortos. El riesgo de aborto espontáneo parece aumentar con la paridad, edad materna y paterna.²³

Las causas más frecuentes del aborto son:

- Anomalías genéticas, 50 al 60% de los casos.
- Anomalías endócrinas, 10-15%
- Separaciones corioamnióticas, 5-10%
- Cérvix incompetente, 8-15%
- Infecciones, 3-5%
- Implantación anormal de la placenta, 5-15%
- Anomalías inmunológicas, 3-5%
- Anomalías anatómicas, 1-3%
- Causas desconocidas menos del 5%

Causas fetales

Se relacionan con la patología del huevo fecundado, con las anomalías localizadas en el mismo embrión y con las anomalías de la placenta. La incidencia de las anomalías cromosómicas es mayor al comienzo del embarazo, por lo que se recomienda estudiar histogenéticamente todos los abortos, especialmente los que ocurren en las primeras ocho semanas de la gestación.^{24,25}

Causas maternas

- **Infecciones.-** Las más comunes que se relacionan con el aborto espontáneo son: la pielonefritis, los procesos respiratorios altos, el paludismo y la fiebre tifoidea. Las infecciones virales son relativamente frecuentes, la mayoría inocuas, aunque algunas tan graves como el de la rubéola y el citomegalovirus. Existen pocos datos sobre la influencia de otros virus en el aborto: influenza, herpes virus, sarampión, herpes zoster-varicela, hepatitis a y b, así como el de la parotiditis. Otros microorganismos relacionados con el aborto y malformaciones congénitas son: *Toxoplasma gondii*, *Ureaplasma urealyticum*, *Listeria monocytogenes* y la *sifilis*.^{26,27}
- **Endocrinopatías: Deficiencia de Progesterona.-** La gestación depende de la producción adecuada de progesterona por el cuerpo lúteo, y la pérdida de esta función conduce al aborto.²⁸⁻³¹
- **Diabetes Mellitus:** si no es controlada se asocia con un aumento de la incidencia de abortos, además, se observa una correlación con el hipotiroidismo.³²
- **Deficiencia tiroidea:** Es raro que la deficiencia o el exceso de hormona tiroidea sea la causa de la pérdida precoz. En abortos habituales, es práctica rutinaria solicitar dosificaciones de TSH y T4.³³
- **Otras.-** El aumento de andrógenos, el síndrome del ovario micropoliquístico y la endometriosis son causas de pérdida precoz del embarazo.³⁴⁻³⁶

- **Nutrición:** Sólo la desnutrición extrema predispone a un aumento de la probabilidad de aborto.
- **Tabaco:** En las mujeres que fuman más de 14 cigarrillos al día, el riesgo es dos veces mayor, en comparación con el grupo de control, con independencia de la edad materna y de la ingestión de alcohol.
- **Alcohol:** La tasa de aborto se duplica en mujeres que ingieren alcohol dos veces por semana y se triplica en quienes lo hacen diariamente, en comparación con las no bebedoras.^{37,38}
- **Cafeína:** El consumo de café superior a cuatro tazas por día parece aumentar ligeramente el riesgo de aborto.
- **Radiación:** En dosis suficientes, la radiación es un aborto reconocido, se sabe que la dosis letal mínima en el día de implantación es de 5 rads.
- **Toxinas ambientales:** Hay evidencia clara de que el arsénico, plomo, formaldehído, benceno, óxido de etileno y los gases anestésicos (halogenados), desencadenan abortos.³⁹
- **Traumatismos:** El trauma externo es una causa infrecuente de aborto, dada la protección del útero gestante en la pelvis durante los primeros meses de la gestación. La extracción de DIU es causa importante de aborto.
- **Cirugía durante la gestación.-** La apendicectomía y la quistectomía ovárica, sobretodo.
- **Estímulos psíquicos:** Es difícil extraer conclusiones, pero se han asociado que los factores psicógenos (por ejemplo, emociones, pesar, ira o ansiedad) favorecen la aparición de aborto espontáneo o recurrente.
- **Anomalías anatómicas uterinas:** desarrollo o fusión incompleta de los conductos de Müller, insuficiencia cervical, leiomiomas uterinos y sinequias intrauterinas.
- **Otras:** Los factores inmunológicos, isoimmunizaciones, anticonceptivos orales, choque eléctrico intenso y amniocentesis en el segundo trimestre pueden producir aborto.⁴⁰

Factores paternos

Las translocaciones cromosómicas en los espermatozoides pueden producir un cigoto demasiado pequeño o con demasiado material cromosómico, lo que genera un aborto.

AMENAZA DE ABORTO

El término de amenaza de aborto se refiere a la hemorragia intrauterina antes de la semana 20 de gestación, con contracción uterina o sin ella, sin dilatación cervical y sin expulsión de los productos de la concepción. La amenaza de aborto es frecuente, pues 1 de cada 4-5 mujeres embarazadas tiene hemorragia de leve a severa durante los primeros meses de la gestación. De estas pacientes, aproximadamente la mitad abortan.

La amenaza de aborto suele iniciarse primero con hemorragia leve a moderada y poco después aparece dolor hipogástrico, con un intervalo de horas a días. El dolor del aborto puede ser anterior y claramente rítmico, simulando un trabajo de parto leve; puede haber lumbalgia persistente junto a una sensación de presión pélvica, o bien en la línea media.

La ecografía por vía vaginal, los niveles séricos de gonadotropina coriónica cuantitativa (β -hCG) y de progesterona, medidos solos o en varias combinaciones se han considerado útiles para determinar si hay embarazo intrauterino evolutivo.⁴¹ El ul-

trasonido transvaginal puede identificar un saco gestacional a una concentración de hCG de 1000 a 2000 mUI/ml. Hacia la séptima semana de gestación puede observarse un embrión con actividad cardíaca positiva. Cuando se visualiza un saco gestacional, ocurre pérdida subsecuente del embarazo en 11.5% de las mujeres. Si hay saco vitelino, la tasa de pérdida será de 8.5%, en caso embrión de 5 mm la tasa de pérdida será de 7.2%, cuando el embrión mide 6-10 mm la tasa será de 3.2%, cuando el embrión mide 10 mm la tasa será 3.2%, y cuando el embrión mide más de 10 mm la tasa de pérdida será de sólo 0.5%. La tasa de pérdidas fetales después de la semana 14 de la gestación se aproxima a 2.0%.

El título de gonadotropina coriónica en la misma época, es de unos 1000 mUI/ml.⁴²⁻⁴⁴ Para visualizar un saco gestacional intrauterino por vía transabdominal, la β -hCG debe ser de aproximadamente 3000 mUI/ml.⁴⁵ No obstante, si las mediciones cuantitativas no aumentan cada 48 horas, el pronóstico casi nunca es esperanzador.⁴⁶

En cuanto al pronóstico, las mujeres embarazadas que presentan síntomas de amenaza de aborto durante el primer trimestre tienen mayor riesgo de complicarse con prematuridad, bajo peso al nacer o muerte perinatal.³

En la amenaza de aborto con evidencia clínica y embriocardia ecosonográfica presente, el tratamiento es ambulatorio, mediante reposo en cama, analgesia suave en caso de existir dolor y abstención de relaciones sexuales mientras exista la pérdida hemática.^{47,48} Si la hemorragia persiste debe ser hospitalizada. Sólo en los casos de posible insuficiencia luteínica previamente documentada puede justificarse la administración de progesterona intramuscular, óvulos vaginales o por vía oral hasta mejorar el cuadro.⁴⁹ La utilización desmedida de los agentes progestacionales, se ha observado mayor incidencia de abortos diferidos y algunos casos de masculinización de fetos femeninos en embarazos que lograron llegar a término.⁵⁰

El uso más frecuente se da en pacientes que conciben después de inducir la ovulación, y en las que presentan niveles séricos inferiores a 15ng/ml o en aquellas con historia de pérdidas precoces del embarazo o de aborto habitual.⁵¹ Por último, el médico tiene verdaderamente poco que ofrecer desde el punto de vista terapéutico y su función es principalmente de apoyo emocional a la paciente.⁵²

PROGESTERONA EN LA AMENAZA DE ABORTO

Un diagnóstico riguroso de defecto del cuerpo lúteo requiere la confirmación histológica de un endometrio fuera de fase durante dos o más días del período secretor del ciclo menstrual; el único método posible para documentar un defecto en el cuerpo lúteo es midiendo la concentración de la progesterona sérica.²⁹ Sin embargo, la producción de progesterona por el cuerpo lúteo es pulsátil y se caracteriza por marcadas fluctuaciones de los niveles séricos.³⁰

Estudios recientes han demostrado que ningún embarazo intrauterino evolutivo tuvo niveles de progesterona inferior a 10 ng/ml y que el 88% de los embarazos ectópicos y el 83% de los abortos espontáneos tuvieron valores más bajos.⁴⁴

Un saco gestacional sin ecos centrales de un embrión o feto implica en gran medida, aunque no lo comprueba, la muerte del producto de la concepción.⁵³

Por lo común, la progesterona se administra mediante óvulos vaginales. La dosis inicial es de 50 mg/día dividida en dos dosis, una cantidad comparable con la correspondiente al funcio-

namiento normal de un cuerpo lúteo, durante el pico de la producción de la progesterona. Los niveles sanguíneos durante el tratamiento son similares a los encontrados durante una fase lútea normal y esta no se prolonga más allá de dos días.⁵⁴ La administración deberá continuar hasta que llegue la menstruación si se diagnostica un embarazo, hasta la semana 10 o 12 de la gestación, tiempo en el cual la placenta tomará el papel del cuerpo lúteo en la producción de progesterona. La progesterona también puede administrarse por vía intramuscular, con una dosis inicial de 12.5 mg/día. Actualmente se propone la terapéutica con progesterona oral, utilizando preparaciones micronizadas,⁵⁵ y la vía nasal.⁵⁶

No deben utilizarse agentes progestacionales sintéticos para tratar la deficiencia luteínica porque puede tener un efecto lítico sobre el cuerpo lúteo y producir una disparidad entre glándulas y estroma empeorado.^{57,58}

No hay evidencia válida que demuestre que la progesterona y la 17-hidroxiprogesterona sean teratógenas, y tampoco hay una razón para que lo sea, ya que son hormonas fisiológicas y se administran en dosis fisiológicas también.⁵⁹

HIPÓTESIS

Las concentraciones séricas de progesterona, en pacientes con diagnóstico de amenaza de aborto podrían estar disminuidas, comparadas con los niveles considerados normales para cada edad gestacional.

OBJETIVOS

- Evaluar la asociación entre los niveles de progesterona sérica y la presencia de amenaza de aborto.
- Demostrar que los niveles de progesterona sérica en las pacientes que tienen un diagnóstico de amenaza de aborto son menores que los valores aceptados para la edad gestacional.
- Asociar la deficiencia de progesterona con la presencia de los síntomas propios de la amenaza de aborto.
- Relacionar la intensidad del dolor hipogástrico con los cambios en el borramiento y la dilatación cervical, presentes en un alto porcentaje de pacientes con esta patología obstétrica.

DISEÑO METODOLOGICO

Diseño: es un estudio experimental, clínico, transversal, y se llevó a efecto con pacientes fundamentalmente del Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, así como también de otros hospitales públicos de la ciudad de Quito, durante el período comprendido entre marzo y mayo de 1999.

Población: estuvo constituida por todas las pacientes que acudieron a hospitales públicos de la ciudad de Quito cuyo diagnóstico correspondió a amenaza de aborto.

Muestra: La muestra fue de 45 pacientes, las mismas que cumplían estrictamente los criterios de inclusión y exclusión. Previamente existió la aceptación voluntaria (documento escrito y firmado) de la participante.

Criterios de inclusión:

- Pacientes que cursan embarazos de 6 a 14 semanas de amenorrea.
- Presentar síntomas que conduzcan a un diagnóstico clínico de amenaza de aborto.
- Producto vivo confirmado por ecografía.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que hayan tenido un antecedente traumático.
- Pacientes portadoras de enfermedades crónicas conocidas
- Las pacientes con antecedente de aborto habitual, embarazo concebido posteriormente a inducción de ovulación y con anomalías anatómicas adquiridas o congénitas en el aparato genital.
- Pacientes que hayan recibido tratamientos hormonales para el cuadro clínico presente de amenaza de aborto.

Metodología: las pacientes que cumplieron de manera estricta con los criterios de inclusión y que aceptaron de forma voluntaria, firmando la autorización correspondiente, ingresaron al estudio para ser sometidas al siguiente protocolo:

Se procedió a registrar a la paciente en una hoja destinada para el efecto, consignando inicialmente la fecha, número de registro, unidad médica, nombre, edad, antecedentes gineco-obstétricos, entre los cuáles fue muy importante la determinación del tiempo de amenorrea.

Posteriormente se realizó el examen físico, iniciando con los signos vitales: tensión arterial, frecuencia respiratoria, pulso.

En relación con la valoración del dolor, cabe la posibilidad de que la paciente no lo presente por lo que en este caso se asignó el valor de 0. Cuando el dolor fue leve y confinado al hipogastrio se asignó como valor +/+++ . Si la paciente refirió un dolor de moderada intensidad y con irradiación el valor fue ++/+++ . En el caso de que el dolor era incapacitante fue descrito como +++/+++ . Para la valoración de la intensidad del sangrado genital y determinar su origen, se colocó un espejo vaginal aplicándolo en contra de la vulva en un ángulo de 45 grados en relación con la línea vertical, lo que facilitó la inserción. Una vez insertado en su totalidad se abre con suavidad de tal forma que el cérvix quede expuesto por las dos hojas. Una vez terminado el examen se retiró suavemente. Para valorar el sangrado se tomó en cuenta el uso de toallas sanitarias en el período de un día. En el caso de ser menor de 2 fue equivalente a +/+++ , de 3 a 4 toallas, ++/+++ y si se usaron 5 o más toallas será +++/+++ . Además se interrogó a la paciente sobre la abundancia del sangrado en relación con su patrón menstrual habitual y cotejar los hallazgos con lo antes descrito.

Para finalizar el examen físico se realizó un tacto vaginal bimanual. Para el efecto la paciente fue colocada en posición ginecológica y el examinador con un guante estéril en su mano derecha, introdujo los dedos índice y medio, para inicialmente palpar el cérvix, su dureza y regularidad. A continuación con la presión abdominal de la mano izquierda, se identificó el útero, poniendo énfasis en el tamaño, forma, posición, movilidad e hipersensibilidad. Se palparán los anexos y la presencia de masas en ellos. Con esta acción se determinó borramiento y dilatación.

Para confirmar la vitalidad fetal se realizó ecografía, con la paciente en decúbito dorsal. Cuando se trató de un estudio transvaginal, se utilizó un transductor vaginal de 5.0 mHz y cuando fue transabdominal se utilizó un transductor convexo de 3.5 mHz, para ello la paciente tuvo su vejiga urinaria llena. En el estudio además se determinó la edad gestacional por ecografía.

Finalmente, se realizó la venopuntura para tomar sangre periférica, con la paciente sentada, con su brazo derecho extendido apoyado en la mesa de toma de muestras. Luego de palpar la vena adecuada para la extracción, se colocó un torniquete, a tres traveses de dedo por encima del pliegue del codo, previa

asepsia de la zona se puncionó la vena con el bisel de la aguja mirando hacia arriba y formando un ángulo de 45 grados entre esta y la piel de la paciente. Se extrajeron 5 ml de sangre y luego se colocaron en un tubo de ensayo sin anticoagulante con tapa roja, previamente identificado con nombre y número de registro.

Esta muestra fue llevada al laboratorio en el que se le sometió a centrifugación por 10 minutos a 3000 revoluciones, para obtener suero. El mismo que fue separado y colocado en otro tubo de ensayo rotulado, y en estas condiciones, se congeló a -40 grados centígrados. Posteriormente, cuando las muestras fueron tomadas en su totalidad, se analizaron en un contador calibrado y estandarizado para determinar los niveles de progesterona por el método de radioinmunoanálisis. Con la finalidad de evitar sesgos, el responsable del procesamiento en el laboratorio no conocía la historia clínica de las pacientes ingresadas al estudio.

Todos los resultados se consignaron en la hoja de registro elaborada con este fin.

Análisis estadístico: todos los datos recogidos fueron ingresados en una hoja electrónica (Excel 7.0 for Windows 95). Una vez realizada la limpieza de los datos fueron exportados al paquete estadístico Epi Info (versión 6.01 B) para su análisis. Inicialmente se presentaron datos descriptivos, seguido del análisis inferencial. Los datos cualitativos (dolor y sangrado) fueron analizados mediante la diferencia de proporciones y/o chi cuadrado; los datos cuantitativos fueron analizados mediante la t de student entre las pacientes que presentaron niveles normales de progesterona y las que presentaron niveles bajos de progesterona (menores a 22.9 ng/ml). En todos los casos el nivel alfa igual o menor a 0.05 fue considerado significativo.

RESULTADOS

A continuación describimos los resultados obtenidos de los diferentes indicadores de las variables propuestas en el estudio. Pare el efecto, se han utilizado varias tablas, las mismas que se han ordenado de acuerdo a su significado semiológico y diagnóstico.

Tabla 1: Edad, indicadores obstétricos y signos vitales de las pacientes en estudio (n = 45)

Variables	X ± DS
Edad (años)	27.2 ± 6.6
Gestas (#)	2.8 ± 1.8
Partos (#)	1.3 ± 1.6
Abortos (#)	0.3 ± 0.6
Cesáreas (#)	0.1 ± 0.5
TAS (mm Hg)	101 ± 10
TAD (mmHg)	63 ± 7
Pulso (x')	77 ± 9
FR (x')	15 ± 2
Temperatura (C)	36.8 ± 0.5

En cuanto a la edad hemos encontrado un rango muy amplio en el que hubo una paciente de 13 años y la mayor de ellas tenía 40 años. Las restantes variables se consideran dentro de los rangos normales para la población que acude a los centros médicos anotados. Los signos vitales fueron normales pese a la presencia de los síntomas de amenaza de aborto. Se debe anotar que sólo dos pacientes (4.4%) presentaron alza térmica, relacionada con infecciones de vías urinarias.

Tabla 2: Signos obstétricos y concentración de progesterona (n = 45)

Indicadores	(n = 45)
Amenorrea (días)	70.7 ± 19.9
FUM segura	100 %
Amenaza de aborto anterior	24.4 %
Progesterona (ng/ml)	17.5 ± 8.6

Todas las pacientes tuvieron una amenorrea entre 42 a 98 días y estuvieron seguras sobre la fecha de última menstruación, la media aproximada fue de 10 semanas. Los antecedentes de episodios anteriores de amenaza de aborto, no difirieron entre los grupos con niveles séricos normales de progesterona (25%) y con niveles bajos de la hormona (24.3%).

En cuanto a los niveles séricos de progesterona es importante señalar que 33 pacientes (73%) presentaron un valor menor al considerado normal para la edad gestacional. Basándose en esto se han realizado los análisis comparativos.

Tabla 3: Indicadores obstétricos relacionados con la amenaza de aborto (n = 45)

Valoración	Indicador	Porcentaje
Dilatación		
0	33	73.3
1	9	20.0
2	3	6.7
Borramiento		
0	23	51.1
< 30	19	42.2
> 30	3	6.6
Sangrado		
+	30	66.7
++	11	24.4
+++	4	8.9
Dolor		
+	19	42.2
++	16	35.6
+++	10	22.2

La mayor parte de las pacientes presentaron síntomas relacionados con la amenaza de aborto, como es sangrado, dolor, e incluso modificaciones cervicales, pero, como parte del protocolo de investigación todas las pacientes fueron confirmadas la vitalidad embrionaria por ecografía.

Tabla 4: Relación de los indicadores obstétricos y niveles normales y bajos de progesterona.

Indicadores	PRG	PRG	p*
	< 22.9ng/ml (n = 33)	>22.9 ng/ml (n = 12)	
Amenorrea (días)	66.6 ± 18.5	91.5 ± 11.2	0.00057
Dilatación (cms)	0.2 ± 0.6	0.5 ± 0.5	0.39
Borramiento (%)	8.9 ± 13.0	16.2 ± 14.0	0.16
Sangrado genital (+)	1.3 ± 0.6	1.6 ± 0.7	0.33
Dolor hipogástrico. (+)	1.8 ± 0.8	1.7 ± 0.7	0.84
Edad eco (sem)	9.1 ± 2.7	12.9 ± 1.7	0.00042

Progesterona (ng/ml)	14.9 ± 6.5	29.6 ± 6.5	0.000001
Partos (#)	1.2 ± 1.6	1.7 ± 1.9	0.41
Gestas (#)	2.7 ± 1.8	3.3 ± 2.0	0.37
Abortos (#)	0.4 ± 0.6	0.2 ± 0.4	0.52

*t de student

De acuerdo a los hallazgos de la tabla se encontraron valores estadísticamente significativos en las variables de amenorrea, edad ecográfica y valores séricos de progesterona, que inicia ya diferenciando estos importantes parámetros clínicos y biológicos.

A continuación vamos a analizar los niveles bajos y normales de progesterona, relacionados con los síntomas principales de la amenaza de aborto como son el dolor y sangrado. Además, se comparará con los cambios que ocurren a nivel cervical, que corresponden a la dilatación y borramiento.

Tabla 9: Relación entre dilatación – borramiento y niveles de progesterona.

Dilatación	PRG		P
	< 22.9 ng/ml	> 22.9 ng/ml	
Cuello cerrado	29	4	
Cuello abierto	4	8	NS
Borramiento	PRG		P
	< 22.9 ng/ml	> 22.9 ng/ml	
Menor 20 %	33	5	
Mayor 20 %	4	3	NS

Tabla 11: Sangrado genital y dolor hipogástrico con relación a los niveles de progesterona.

Sangrado Genital	PRG		P
	< 22.9 ng/ml	> 22.9 ng/ml	
Leve	26	4	
Moderado/Severo	11	4	NS
Dolor Hipogástrico	PRG		P
	< 22.9 ng/ml	> 22.9 ng/ml	
Leve	3	16	
Moderado/Severo	5	21	NS

El dolor hipogástrico leve se relacionó con la presencia de niveles normales de progesterona y sólo 5 pacientes con valores séricos bajos de la hormona, presentaron dolor de intensidad moderada a severa.

DISCUSION

Debe entenderse por amenaza de aborto la presencia de hemorragias (de intensidad leve o discreta) o contracciones uterinas más o menos dolorosas o ambos síntomas a la vez, precisando en la exploración ginecológica que el cuello uterino está cerrado y que las pruebas de embarazo sean positivas.^{63,64} Se define como la hemorragia vaginal antes de la vigésima semana de gestación, y se han reportado incidencias de hasta un 40% de todas los embarazos.^{19,65-70} Mas del 80% de abortos se producen durante el primer trimestre, disminuyendo la incidencia con cada semana de avance de la gestación.⁶⁵

En el caso de amenazas de abortos, la dosificación de progesterona igualmente ha sido útil en predecir el resultado del embarazo, independientemente de los niveles de hCG.⁷¹

En la literatura médica, en relación con la edad de la mujer y la amenaza de aborto se ha descrito una mayor frecuencia en las mujeres mayores de 35 años,^{72,73} sobretodo por factores de tipo cromosómico. En nuestro estudio las gestantes adolescentes fueron solamente 6 (13.3%) y las madres añosas 5 (11.1%). Es decir se trató un grupo heterogéneo, en el que se encontró una media de 27.2 años, y que caracteriza al tipo de población que acude los Servicios hospitalarios de la ciudad de Quito, sin embargo no encontramos esta característica por la edad materna, seguramente debido a un número de pacientes de estudio.

El antecedente de multiparidad representa un mayor riesgo de aborto espontáneo,⁷⁴ la cuál se relaciona con la amenaza de aborto. Las mujeres propensas al aborto tienen más embarazos que aquellas con reproducción exitosa.⁷⁵ La calidad de los embarazos previos más que su cantidad, también parece influir sobre el riesgo de aborto. La gravidez incluye una amplia gama de resultados obstétricos que van desde solo embarazos de término normales, hasta solo abortos. De los estudios epidemiológicos, queda claro que el riesgo de aborto no cambia con la gravidez después de nacimientos vivos y que sólo se encuentra significativamente aumentada si la gestación anterior finalizó en aborto.⁷⁶ La importancia del número de gestaciones es de tal magnitud que se han creado varias tablas para su correlación con embarazos posteriores.^{3,76} En nuestra investigación se encontraron 12 pacientes primigestas (26.7%) y las restantes 33 (73.3%) fueron pacientes multigestas (dos o más gestaciones), de acuerdo a las definiciones revisadas.^{19,77}

En cuanto a los abortos nuestro estudio demostró que hubo 31 (68.9%) pacientes que no tuvieron antecedentes de aborto, en cambio 11 (24.4%) pacientes con un aborto previo y sólo 3 (6.7%) con dos abortos anteriores. Cabe recordar que este estudio no incluyó pacientes con abortos recurrentes.

La literatura describe cambios mínimos en los signos vitales ante la presencia de síntomas de la amenaza de aborto.⁷⁸ Es de mencionar que todas las pacientes recibirán consejos adecuados ante la patología y se administrará tratamiento a cualquier infección vaginal que se identifique.⁶⁵

Entre un 50 a 80% de los sangrados genitales en la primera mitad del embarazo se presentan en las primeras 12 semanas de gestación y la tasa disminuye rápidamente a partir de este período,^{72,79} dentro de este trimestre el lapso en el que más se presenta sangrado genital es entre la octava y la décima semanas, aunque la pérdida real suele producirse antes de la octava. Sólo el 3.2% de las pacientes experimentan pérdida del embarazo después de la octava semana de la gestación.⁸⁰ En nuestro estudio el 68.9% de las pacientes cursaban un embarazo en el primer trimestre. La correlación de los niveles hormonales con la edad gestacional exigen que la paciente esté segura de su fecha de última menstruación.⁸¹ En el presente estudio todas las pacientes tenían su fecha de última menstruación segura.

Se conoce que la mitad de las pacientes con amenaza de aborto terminarán su embarazo en aborto, sin embargo esta expectativa mejora de forma sustancial cuando se evidencia latido cardíaco, pues la probabilidad de que el embarazo continúe es del 90 al 97%.⁶⁷ La vía intravaginal es el método indicado para encontrar embriocardia de forma precoz.^{67,82} Además, los hallazgos ecográficos, en especial el latido cardíaco positivo, durante la amenaza de aborto han permitido establecer que las pacientes con sangrado genital del primer trimestre tienen un riesgo tres veces mayor de abortar que las que no lo tienen.⁸³ Actualmente el uso del Doppler en la ecografía transvaginal ha permitido diferenciar los índices de resistencia en la circulación materna (arterias espirales y uterinas) entre las pacientes con san-

grado vaginal y las que no lo tienen, además de valorar el índice de pulsatilidad en los productos de dichas pacientes.⁸⁴

Como resultado de la edad gestacional por ecografía en el presente estudio se obtuvo una media de 9.8 semanas, teniendo frecuencia cardíaca visible en el 100% de los casos. Este hallazgo sugiere un mejor pronóstico en las pacientes de este estudio, a pesar de que no se realizó el seguimiento correspondiente.

Dentro de la literatura se pueden hallar determinaciones de laboratorio que pueden ser útiles en el diagnóstico y manejo de la amenaza de aborto así como por ejemplo, los anticuerpos antifosfolípidicos en el suero materno o los anticuerpos antileucocitos en el suero paterno que han abierto una amplia variedad de tratamientos para mejorar el pronóstico en estos pacientes.⁸⁵ En otros estudios se ha determinado la presencia de un factor sérico que no permite el desarrollo de cigoto a blastocisto en huevos fecundados de ratón expuestos a suero de pacientes que presentaron síntomas de amenaza de aborto.⁸⁶

También han sido utilizadas otras determinaciones de laboratorio como el Ca125, el mismo que fue mayor en un rango estadísticamente significativo en las pacientes con amenaza de aborto, pudiendo mencionar que las pacientes con 3 días o más de sangrado y niveles altos de Ca - 125, abortaron en un 100% de los casos.⁸⁷ Se menciona además la utilidad de dosificar en suero la betaglobulina - 1 - trofoblástica, la misma que se puede encontrar elevada o disminuida en la amenaza de aborto, pero cabe anotar que las caídas súbitas de esta globulina se asocian con un pronóstico desfavorable.⁸⁸

Por otro lado, se han determinado calcio, fósforo, magnesio, proteínas totales, albúmina y fosfatasa alcalina en suero de pacientes con amenaza de aborto, encontrándose disminuciones significativas en todos menos el calcio. Las pacientes que no abortaron luego de las determinaciones tenían niveles significativamente superiores de fósforo que las que abortaron, y por ello podría servir como un factor pronóstico.⁸⁹

La secreción de progesterona es la principal función del cuerpo lúteo, lo que estimula la transformación secretoria de endometrio y da el soporte necesario para la implantación en las primeras etapas del embarazo antes de que la placenta tome esta función.⁹⁰ Se cree que este desplazamiento lúteo placentario ocurre a los 36 días después del pico de la LH.^{91,92} La extracción del cuerpo lúteo antes de las 8 semanas de gestación va seguida por un aborto dentro de los 4 a 7 días siguientes.⁷³ Una caída de los niveles plasmáticos de progesterona precede al aborto, pero el tratamiento con progesterona parenteral puede prevenirlo.⁷³

Unos estudios han reportado que sólo cerca del 1% de los embarazos anormales (abortos espontáneos incompletos y embarazos ectópicos) tienen niveles séricos de progesterona de 25 ng/ml o mayores. Concluyen que el valor de la progesterona en el suero puede utilizarse como prueba de detección de un embarazo anormal. Se ha observado relación, entre un valor de progesterona sérica inferior a 5 ng/ml y la presencia de una gestación no evolutiva, aunque no es útil para la localización del embarazo (uterina o extrauterino).⁹³ Otros autores observaron que ningún embarazo intrauterino evolutivo tuvo niveles de progesterona inferiores a 10 ng/ml y que el 88 % de los embarazos ectópicos y el 83% de los abortos espontáneos tuvieron valores más bajos.⁹⁴

Hensleigh y Fainstat trataron con progesterona vaginal 11 de 12 pacientes quienes presentaron sangrado vaginal y dolor hipogástrico dentro de las primeras diez semanas luego del último período menstrual. Las 12 pacientes presentaron niveles séricos de progesterona menores de 15 ng/ml, las pacientes que no re-

cibieron tratamiento abortaron. De las 9 pacientes que elevaron su nivel de progesterona sérica sobre los 15 ng/ml tuvieron su parto a término, la paciente restante tuvo un producto anencéfalo.⁹⁵

Las utilizaciones más frecuentes de la suplementación con progesterona se dan en pacientes con síntomas de amenaza de aborto o luego de métodos de reproducción asistida, en las que presentan niveles séricos inferiores a 15 ng/ml o en aquellas con historia de pérdidas precoces de embarazo.^{3,96}

Está descrito que el empleo de progestágenos era muy extendido en el tratamiento de la amenaza de aborto, en el pasado. Pero su empleo ha disminuido debido que sólo del 4 al 5 % de los casos de aborto se suponen causados por un déficit de progesterona.⁹⁷ Otros autores mencionan que el tratamiento con progestágenos potentes en el tratamiento de la amenaza de aborto puede contribuir al aborto diferido. Piver y cols, en su estudio de 57 pacientes con amenaza de aborto trataron con acetato de medroxiprogesterona inyectable; más de un tercio de estas mujeres retuvo al feto muerto durante más de ocho semanas.¹⁹ Además, Smith y cols, observaron que el 73% de las mujeres que recibieron suplemento hormonal por amenaza de aborto acabaron abortando unos 20 días después, mientras que el 67% de las que no recibieron hormonas abortó en un plazo medio de cinco días.¹⁹ Como conclusión se dijo que los progestágenos no mejoran la evolución de las amenazas de aborto y que lo único que hacen es diferir la patología.^{19,65,78} Por el contrario, Balasch y cols mencionan que con la dosis de 20 mg de deshidrogestrona carece de acción luteolítica, y su administración puede resultar útil tanto por su acción sobre el miometrio como por el efecto placebo en este tipo de pacientes que presentan muchas veces un componente emocional importante. Por otra parte, y a diferencia de otros gestágenos de depósito más potentes, con esta terapéutica no se difiere el aborto en caso de interrupción del embarazo.⁹⁸

Cuando existe antecedentes de deficiencia de cuerpo lúteo el tratamiento se inicia después de tres días consecutivos de temperatura basal aumentada, mediante óvulos vaginales de progesterona natural en dosis de 50 mg dividida en dos dosis.⁷³ Durante el ciclo de tratamiento debe realizarse una biopsia endometrial y si se muestra que la deficiencia no se corrigió, se duplicará la dosis (200 mg por día) hasta que se desarrolle el endometrio, otros esquemas terapéuticos sugieren dosis de hasta 300 mg por día.⁹⁹ La administración de progesterona deberá darse hasta el día de la menstruación, o si se diagnostica embarazo, continuar hasta la semana 10 o 12 de la gestación, que es cuando la placenta habrá tomado el papel del cuerpo lúteo, como ya se explicó antes. Además, se han realizado tratamientos comparativos con valerato de estradiol, donde se demuestra que hay menos riesgo de abortos espontáneos con la progesterona por vía vaginal.⁹⁹ También se menciona que la administración de la progesterona por vía vaginal puede tener efecto directo en el útero al bloquear el rechazo del embrión y además, no produce efectos secundarios como somnolencia o intolerancia local y es de fácil disponibilidad y bajo costo.⁹⁹

La progesterona puede administrarse también, por vía intramuscular, con una dosis inicial de 12.5 mg por día. Más recientemente, se menciona la administración por vía oral en forma micronizada,⁷³ en dosis de 100 mg por día¹⁰⁰ y la vía nasal.^{54,101} El tratamiento con progesterona no está aprobado todavía, pero algunos de los investigadores en esta área y nosotros que hemos trabajado en este estudio esperamos que sea aprobado algún momento.

En nuestro estudio hemos obtenido niveles de progesterona bajos, encontrando un promedio de 17.5 ng/ml, lo que nos indica que más del 80 %, es decir 37 pacientes, presentaron niveles por debajo del rango medio esperado para una gestación normal. En el presente trabajo tenemos un parámetro de medición para progesterona sérica en el primer trimestre de la gestación, considerado como normal, que va de 22.9 hasta 54 ng /ml, mediante el método de radio inmunoanálisis (RIA).^{60,61} Existen otros parámetros de medición para obtener progesterona, que puede ser en suero, plasma o incluso en saliva.¹⁰¹ Además, existen otros métodos para analizar la progesterona, como es el de ELISA (enzimas de análisis inmunoabsorbentes)¹⁰² y DELFIA (fluoroimmunoensayo), el cual viene expresado en nmol/L. Los mismos que consideramos menos específicos para esta investigación, pero que por ello no pueden dejar de ser útiles y por tanto, el facultativo que interprete dicho resultado, lo debe hacer basándose en los rangos que le indique su laboratorio.

El sangrado genital suele ser escaso y cuando este se acompaña de dolor hipogástrico, sin importar su intensidad, el pronóstico se ensombrece. Es poco el daño inmediato que puede producirse, pero es importante recordar que las tasas de mortalidad perinatal más elevada se observan en mujeres que presentaron síntomas de amenaza de aborto durante el primer trimestre.^{19,73} Sin embargo es importante señalar que otros investigadores no hallan influencia de la amenaza de aborto sobre el parto pretérmino, bajo peso al nacer y muerte perinatal.¹⁰³ La evidencia de la asociación entre amenaza de aborto y defectos congénitos es limitada e inconsistente, pues los hallazgos son muy diversos.^{73,104}

En nuestros resultados pudimos confirmar que 30 pacientes (66.7%) tuvieron sangrado genital leve y sólo 4 pacientes (8.9%) lo tuvieron en intensidad severa. De igual forma, el dolor hipogástrico fue de intensidad mínima en 19 pacientes (42.2%) y de gran intensidad en 10 pacientes (22.2%). Esto se apega a lo descrito en la bibliografía revisada.

A la exploración ginecológica, el cuello uterino debe estar cerrado y sin borramiento en absoluto, además, no debe eliminarse líquido amniótico o restos de tejido gestacional a través del canal endocervical.^{19,54,64,78}

Nuestro estudio tuvo resultados congruentes con lo antes descrito, pues 33 pacientes (73,3%) tuvieron el cuello cerrado, en 9 (20.0 %) hubo un centímetro de dilatación y sólo en 3 (6.7%) pacientes se encontró un cuello de dos de dilatación. En cuanto al borramiento 23 pacientes (51.1%) no presentan modificación alguna, otras 19 (42.2%) presentaron borramiento mínimo y sólo 3 (6.6%) la tuvieron representativo.

No hemos encontrado referencias bibliográficas en las que se comparen niveles normales y bajos de progesterona sérica en pacientes con síntomas de amenaza de aborto (dolor, sangrado, borramiento y dilatación). En nuestro estudio estas correlaciones arrojaron como resultado diferencias estadísticamente representativas ($p < 0.05$) en la amenorrea, niveles de progesterona sérica y edad ecográfica. Es decir, que cuando se analizan los niveles bajos de progesterona contra los niveles normales de progesterona, la edad gestacional, tanto ecográfica como por días de amenorrea, determinan que los valores no están de acuerdo al nivel que deberían mantener para que evolucione favorablemente la gestación, sobretodo de orden hormonal gestacional.

Para evaluar los síntomas de amenaza de aborto antes mencionados, se utilizó el método estadístico del chi cuadrado, obteniendo como resultado que ninguno de los indicadores tuvo significación importante ($p < 0.05$). Describiremos nuestros hallaz-

gos comparativos de los síntomas (dolor, sangrado y cambios cervicales), con los niveles bajos y normales de progesterona. Aunque no hay como correlacionarlos con otros estudios similares debido a que no hay reportes de los mismos.

CONCLUSIONES

- Los niveles de progesterona en las pacientes con amenaza de aborto, se encuentran por debajo de los rangos considerados normales para la gestación normal (82%).
- Los niveles de progesterona están en relación directa con la edad gestacional, es decir, a menor edad gestacional menores niveles hormonales.
- El dolor hipogástrico no se relaciona en forma directa con los niveles bajos de progesterona.
- Todas las pacientes que cursaron con amenaza de aborto presentaron sangrado genital.
- Las pacientes que cursaron con cambios cervicales, eran múltiparas y en general sus cambios no se correlacionan con el dolor hipogástrico.

RECOMENDACIONES

Siendo la amenaza de aborto un cuadro clínico frecuente en la consulta profesional y para el manejo clínico de estas pacientes, sería prudente que siempre realicemos la cuantificación de progesterona sérica, por cuanto sus resultados serán importantes para conocer si existe o no la necesidad de indicar esquemas terapéuticos para su aplicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC): Anuario de Estadísticas Hospitalarias. 1997, p19
2. Acuña JM.: Pérdida embrionaria y fetal temprana. En: Cifuentes R: Obstetricia de Alto Riesgo. Aspromédica. Cali, 4ta. edición, 1994. p409
3. Arias F.: Pérdida precoz del embarazo. En: Guía Práctica para el Embarazo y el Parto de Alto Riesgo, Mosby/Dorma, Madrid, 2da. Edición, 1995, p55
4. Cabero LL.: Parto pretérmino. En: Riesgo Elevado Obstétrico, Masson, Barcelona, 1era. Edición, 1998. p 61
5. Cañez M: Progesterons and estrogens. Infertility and Reproductive Med Clin NA, 3: 1; 59-78, 1992.
6. Rein M.: Luteal Phase Defect and Recurrent Pregnancy Loss. Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America, 23: 1;121-136, 1991.
7. Letterie G.: Diagnosis of pregnancy. Infertility and Reproductive Med Clin NA, 5: 4; 611-627, 1994.
8. Cassey L.: Human parturition. Infertility and Reproductive Med Clinics NA, 5: 4; 765-783, 1994.
9. Klooper A: Progestágenos. En: Endocrinología de la gestación. Ed. Salvat, I ed, Barcelona, 1982. p109-134
10. Cunninham FG y cols.: Hormonas placentarias. En: Obstetricia Williams. Ed Masson SA, 4 ed., Barcelona, 1996, p153-55
11. Johansson DE.: Plasma levels of progesterone in pregnancy measured by a rapid competitive protein binding technique. Acta Endocrinol (Kbh), 61:592, 1969.
12. Csapo A, Pulkkinen MO, Ruttner B, Sauvage JP, Wiest WG.: The significance of human corpus luteum in pregnancy maintenance. Am J Obstet Gynecol, 112:1061-4, 1972.
13. Csapo A, Knobil E, v d Molen H, Wiest W.: Peripheral plasma progesterone levels during pregnancy and labor. Am J Obstet Gynecol, 110: 630-4, 1971.
14. Hertz R, Fraps RM, Sebrell WE.: Induction of avidin formation in the avian oviduct by stilbestrol plus progesterone. Proc. Soc. Exp Biol Med, 52:142,1983.
15. Halban J.: Discussion of L. Fraenkel's report. Centrbl Gynakol, 28:657, 1984.

16. Fuchs AR, Beling CG, Park KR.: Ovarian recognition of preimplantation blastocysts, *Endocrinology*, 95:1054, 1974
17. Catt KJ, Dufau MI, Vaitukaitis J.: Appearance of hCG in pregnancy plasma following the initiation of implantation of the blastocyst. *J Clin Endocrinol Metab*, 40:537, 1975.
18. Csapo A.: The four direct regular factors of myometrial function. En: Wolsstenholme GE, Knight, I ed. London. Vhurchill, 1969, p13
19. Cunninham FG y cols.: Aborto espontáneo. En: *Obstetricia Williams*. Ed Masson SA, 4 ed., Barcelona, 1996. p653
20. Poland B.: Spontaneous abortion. A study of 1961 Women and their conceptions.. *Acta Obstet Gynecol Scandinav, Suppl*, 1:122, 1981.
21. Fabricant J.: Genetic studies on spontaneous abortion. *Obstet Gynecol*, 11: 73, 1978.
22. Jansen R.: Spontaneous Abortion incidence in the treatment of infertility. *Am J Obstet Gynecol*, 55:143-144, 1982.
23. Hanlap S, Shiono P.: A life table of spontaneous abortions and the effects of age parity and other variables. En: *Human Embryonic and Fetal Deash*. Ney York. Academic Press. 1980. p145
24. Jacobs P, Hassold T.: The origin of chromosomal anomalies in spontaneous abortion. En: *Human Embryonic and Fetal Deash*. Ney York. Academic Press, 1980. p289
25. Kajii T, Ferrier A.: Anatomic and Chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortions. *Hum Genet*, 55:87, 1980.
26. Quinn P, Ryan E.: Efficacy of antibiotic therapy in preventing spontaneous pregnancy loss among couples colinix with genital micoplasmas. *Am J Obstet Gynecol*, 145: 239, 1983.
27. Quinn P, Shuber J.: Serologic evidence of *Ureaplasma urealyticum* infection in women with spontaneous, pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol*, 145:245, 1983.
28. Balasch J, Marquez M: The significance of luteal phase deficiency on fertility: a diagnostic and therapeutic approach. *Hum Reprod*, 1:145, 1986.
29. Hernandez H, Gordillo F.: Direct evidence of luteal insufficiency in women with habitual abortion. *Obstet Gynecol*, 49:705 - 708, 1977.
30. Filicori M, Buther J.: Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human *J. Clin Invest*, 73:1638, 1984.
31. Yuun B, Poland J.: Human chorionic gonadotropin, estradiol, progesterone, prolactin and B-scan Ultrasound monitoring of complications of early pregnancy. *Obstet Gynecol*, 57: 207, 1981.
32. Crane J.: The role of maternal diabetes in repetitive spontaneous abortion . *Fertil Steril*, 36:477, 1981.
33. Montoro M, Collea J.: Success ful outcome of pregnancy in women with hypothyroidism. *Ann Intern Med*, 94:31, 1981.
34. Badarau L, Gavrilita L.: A microscopic study of placenta and, utero placental membranes in repeated abortion due to hyperandrogenism. *Rev Fr Gynecol Obstet*, 67:685, 1980.
35. Sagle M, Bishop K: Recurrent earky miscarriage and polycystic ovary. *Br Med J*, 297: 1027, 1988.
36. Napples J, Batt R.: Spontaneous abortion rate in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*, 57:509, 1981.
37. Armstrong B.: Cigarette, alcohol, and Coffee consumption and Spontaneous abortion. *Am J Public Health*, 82:85, 1992.
38. Kline J, Stein Z.: Drynking during pregnancy and spontaneous abortion. *Lancet*, 2:176, 1980.
39. Axelsson G.: Exposure to anesthetic gases and spontaneous abortion. *Int J Epidemiol*, 11:250, 1982.
40. Johnson R, Risk R.: Immunological question marks in recurrent spontaneous Abortion. En: *Reproductive Immunology*, Ney York, 1 ed., 1986. p239
41. Fossum G, Davajan V.: Early detection of pregnancy with transvaginal Ultrasound. *Fertil Steril*, 49:788, 1988.
42. Steier G.: Human chorionic gonadotropin in maternal plasma after induced abortion spontaneous on and removed ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*, 6:391, 1984.
43. Check J, Adelson H.: The efficacy of progesterone in achieving successful pregnancy: Women with pure luteal phase defects. *Int J Fertil*, 32:139, 1987.
44. Kadar N, Romero R.: A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. *Obstet Gynecol*, 58:162, 1981.
45. Stovall T, Buster J.: Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. *Ann Emerg Med*, 19:1098, 1990.
46. Hahlin M.: Single progesterone assay for early recognition of abnormal pregnancy. *Hum Reprod*, 5:662, 1990.
47. Emerson D, Cartier M.: Diagnostic efficacy of endovaginal color Doppler flow imaging in an ectopic pregnancy screening program. *Radiology*, 183:413, 1992.
48. Batzofin J, Fielding W.: Effect of vaginal bleeding in early pregnancy on outcome. *Obstet Gynecol*, 63:515, 1984.
49. Eriksen P, Philipsen T.: Prognosis in threatened abortion evaluate by hormonal assays and ultrasound scanning. *Obstet Gynecol*, 55:435, 1980.
50. Kenneth F.: Tratamiento de Amenaza de Aborto. En : *Manual de Obstetricia*. Salvat, Barcelona, III Ed., 1994. p251
51. González M.: Tratamiento de la Amenaza de Aborto. En : *Obstetricia*. Masson, S.A. IVEd. 1994. p306
52. Horta J, Fernandez J.: Direct evidence of luteal insufficiency in women with habitual abortion. *Obstet Gynecol*, 49:705, 1977.
53. Goldstein SR.: Embryonic death in early pregnancy: a new look at the first trimester. *Obstet Gynecol*, 84:294-7, 1994.
54. Daya S.: Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage: A meta-analysis of controlled trials. *Brit J Obstet Gynecol*, 96:275, 1989.
55. Maxson WS, Hargrove JT.: Bioavailability of oral micronized progesterone. *Fertil Steril*, 44:622, 1985.
56. Steege JF, et al.: Bioavailability of nasally administered progesterone. *Fertil Steril*, 46:727, 1986.
57. Johanson B.: Depression of progesterone levels in women treated with synthetic gestagens after ovulation. *Acta Endocrinol*, 68:779, 1971.
58. Wentz DH.: Luteal phase inadequacy. En: *Berhman SJ, Kistner RW. Patton GW, eds. Progress in infertility*. Brown & Co. 1988. p405-462
59. Andrews WC.: Luteal phase defect. *Fertil Steril*, 32:501, 1988.
60. Tulchinsky D, Ryan K.: *Maternal-Fetal Endocrinology*. Ed. Saunders, Philadelphia, 1980. p43
61. Casey L, MacDonald P.: *Endocrine Changes in Pregnancy*. En: *Williams Textbook of Endocrinology*. Saunders, Philadelphia, 9th edition, 1998. p1259
62. Guaderas C, y cols.: *El Examen Médico*, Editorial Offset, Quito, III ed. 1995. p55
63. Carrera JM.: *Protocolos de Obstetricia y Medicina Perinatal del Instituto Universitario Dexeus*. Ed. Masson, Barcelona, III ed. 1997. p115
64. Govan A.: Aborto y anomalías del principio del embarazo. En: *Ginecología Ilustrada*. Ed. Interamericana, México, IVEd., 1995. p395
65. Stovall T.: Pérdida Temprana del Embarazo Ectópico. En: *Ginecología de Novak*, Mc Graw Hill, México, XII ed., 1997. p487-524
66. Scott J.: Aborto espontaneo. En: *Tratado de Obstetricia y Ginecología de Danforth*, Lipincott , Philadelphia, 1994. p219-229
67. Callen E.: *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. Saunders, Philadelphia, III ed., 1994. p74-83
68. Wilcon AS.: Incidence of fetal early pregnancy loss. *N Eng J Med*, 319:189, 1988.
69. Ramos G.: Alto Riesgo Obstétrico. Facultad de Ciencias Médicas UCE, AFEME, Quito, II ed., 1997. p219-23
70. McBride WZ.: Espontaneous Abortion. *Am Fam Physician*, 43(1):175-82, 1991.
71. Murcillo R.: Aborto recurrente. En : *Manual de Obstetricia y Ginecología de Cifuentes*, Hospital Universitario del Valle, Cali, I ed, 1996. p137-8
72. Harlap S, Shiono PH.: A life table of spontaneous abortion and the effects of age, parity and other variables. En: *Human Embryonic and Fetal Death*, New York, Academic Press, 1980. p145
73. Daya S.: Aborto Habitual. En: *Ginecología de Larry Copeland*, Panamericana, I ed., Buenos Aires, 1994. p200-225

74. James WH.: Knows toward epidemiology of spontaneous abortion. *Am J Hum Genet*, 15:223, 1963.
75. Naylor AF.: Secuential analysis of spontaneous abortion. *Fert Steril*, 31:282-6, 1979.
76. Regan L.: Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *Br Med J*, 299:541, 1989.
77. Dorland.: Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina. Interamericana McGraw Hill, Madrid, XXVI ed., 1988.
78. Rogge P.: Spontaneous Abortion. En: *Manual Of Obstetrics. Diagnosis and Therapy*, Ed. A Little, Boston, 4ta ed., 1992. p270-279.
79. March C, Mishell D.: Recurrent Spontaneous Abortion, En: *Mishell Textbook of Infertility, Contraception and Reproductive Endocrinology*, Blackwell, Malden EUA, 4ta ed, 1997. p710-729
80. Simpson JL, Mills JL, et. al.: Low fetal loss rates after ultrasound – proved viability in viable pregnancy. *JAMA*, 258:2555-7, 1987.
81. Casey L.: Endocrinological Changes of Pregnancy, En: *Williams Textbook of Endocrinology*, Ed Saunders, Philadelphia, 8va ed, 1992. p977-986
82. Cifuentes P.: Diagnóstico de Embarazo. En: *Manual de Obstetricia y Ginecología de Cifuentes*, Hospital Universitario del Valle, Cali, I ed., 1996. p23-8
83. Tongsong T, et. al.: Pregnancy outcome of threatened abortion with demonstrable fetal cardiac activity: A cohort study. *J Obstet Gynaecol*, 21(4):331-5, 1995.
84. Kurjak A, et. al.: Assessment of fetomaternal circulation in threatened abortion by transvaginal color Doppler. *Fetal Diag Ther*, 9(5):341-7, 1994.
85. Szabó I, Szilágyi A.: Management of Threatened Abortion. *Early Pregnancy*, 2(4):233-40, 1996.
86. Abu Musa A, et. al.: Serum From patients with threatened abortion. Effect of in vitro development of mouse embryos. *J Repro Med*, 39 (1):10-2, 1994.
87. Ocer F, et. al.: The prognostic significance of maternal serum CA125 measurement in threatened abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 46(2-3):137-42, 1992.
88. Shmagel KB, et. al.: Change in the level of serum trophoblastic beta 1 globulin in threatened abortion. *Acush Ginekol (Mosk)*, 6: 22-5, 1995.
89. Smolarczyk R, et. al.: Calcium, phosphorus, magnesium homeostasis in women with threatened abortion. *Ginekol Pol*, 68(1): 11-6, 1997.
90. Cowan B.: Regulation of early gestational corpus luteum function in spontaneous and follicular stimulated conception. *Fert and Ster*, 62(2): 263-8, 1994.
91. Lenton EA.: Pituitary and ovarian hormones in implantation and early pregnancy, En: Chapman N, Eds. *Implantation : Biological and clinical aspects*, London, Springer, 1988. p17-29
92. Gomez G.: Endocrinología del Embarazo. En: *Obstetricia de Alto Riesgo*, Aspromédica, IVed., Cali, 1994. p49-66
93. Stovall TG, et. al.: Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy. *Fert and Steril*, 57:4561, 1992.
94. Hahlin M, et. al.: Single progesterone assay for early recognition of abnormal pregnancy. *Hum Reprod*, 5:662, 1990.
95. Hensleigh PA: Corpus luteum dysfunction:serum progesterone levels in diagnosis and assesment of therapy for recurrent and threatened abortion. *Fertil and Steril*, 32:396, 1979.
96. Abraham GE, et. al.: Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterone. *Obstet Gynecol*, 44: 522, 1974.
97. Cavanagh D, Comas M.: Aborto espontáneo. En: *Tratado de Ginecología y Obstetricia de Danforth*, Interamericana, 4 ed, México, 1987. p372-386
98. Balasch J, et. al.: The effect of postovulatory administration of dyhydroprogesterone on plasma progesterone levels. *Fertil Steril*, 32:21, 1983.
99. Simon JA, et. al.: The absorption of oral of micronized progesterone: The effect of food, dose proportionality and comparation with intramuscular progesterone. *Fertil Steril*, 60: 26-33, 1993.
100. Reynard P.: *Farmacología de Smith*. Editorial Panamericana, México, 2 ed, 1993. p670-674
101. Tulppala M, et. al.: Luteal phase defects in habitual abortion: progesterone in saliva. *Fertil and Steril*, 56:41-5, 1991.
102. Blanco G.: *Interpretación clínica del Laboratorio*. Editorial Panamericana, México, I ed. 1997. p234
103. Das AG, et. al.: Fetal growth and perinatal outcome of pregnancies continuing after threatened abortion. *Aus NZ J Obstet Gynaecol*, 36(2):135-9, 1996.
104. Zhang J, et. al.: Birth defects in relation to threatened abortion. *Epidemiology*, 5(3): 341-4, 1994.