

**Comité de Medicamentos Provincial
Subsecretaria de Salud Neuquen**

FORMULARIO DE SOLICITUD DE EVALUACION DE TECNOLOGIAS EN SALUD

IDENTIFICACION DE LA PROPUESTA		
I- Tecnología a ser evaluada: progesterona micronizada 200mg (capsulas blandas)		
II- Solicitante: Servicio de Obstetricia HPN COMITE DE MEDICAMENTOS DE HOSPITAL NEUQUEN		
Direccion: Buenos Aires 555 C.P. 8300		
Institución: Hospital Provincial Neuquén "Castro Rendon" SUBSECRETARIA DE SALUD DE LA PROV. DE NEUQUEN	E-mail: noemi.alemany@speedy.com.ar	Teléfono:0299- 449800/887
Responsable: Noemi Alemany	noemi.alemany@speedy.com.ar	Teléfono: 0299- 156356460
Fecha de entrega: Agosto 2012_	Número de documento de identidad DNI 11642708	

III- Formulación de la pregunta: A- Es beneficioso el uso de progesterona micronizada en amenaza de parto prematuro, en mujeres con cérvix corto? B- Retrasa el parto a largo plazo?
--

IV- Motivo de la solicitud: () Incorporación de una tecnología (X) Incorporación de una indicación () Eliminación de tecnología () Eliminación de indicación () Modificación de indicación

V- Tipo de tecnología: () Prevención () Organización () Diagnóstico () Sistema de información () Procedimientos (X) Otros (TERAPEUTICA)
--

Comité de Medicamentos Provincial
Subsecretaría de Salud Neuquén

VI- Existe registro?

(X) Si / () No

En caso afirmativo, complete:

Numero: 43560 Autoridad Sanitaria: ANMAT

Vencimiento:

Indicación(es) de uso autorizada: no se encontro

Vla- Aspectos legales y regulatorios

DISPOSICION ANMAT :se encontraron varias disposiciones, ya que se autoriza por nombre comercial y no por principio activo

VII- Características técnicas:

La progesterona no se disuelve en agua y no se absorbe bien por vía oral y/o vaginal a menos que sea micronizada y se encuentre vehiculizada en aceite.

Por lo tanto la administración de progesterona por vía oral ha estado limitada por su pobre absorción y la rápida metabolización en intestino e hígado. Con el fin de superar los problemas de absorción de la progesterona oral y los defectos metabólicos adversos de los progestágenos sintéticos se han desarrollado diferentes presentaciones de progesterona micronizada en combinación con vehículos lipofílicos.

La reducción del tamaño de la partículas mediante la micronización aumenta su disolución y al combinar la progesterona con vehículos lipofílicos se incrementa su biodisponibilidad.

Vía vaginal: La progesterona absorbida por vía vaginal pasa a la circulación general eludiendo el metabolismo de primer paso hepático. Los estudios realizados muestran efectos sobre el endometrio superiores a los esperados de los niveles circulantes en sangre, por lo cual se postula la existencia de un alto grado de selectividad del útero por la progesterona y también que una fracción de la hormona administrada intravaginal llegaría directamente al útero (primer paso uterino), sin pasar a la circulación general.

La absorción a través de la mucosa vaginal es rápida, produciendo concentraciones elevadas de progesterona en plasma, desde la 1^o hora que sigue a la administración. La concentración máxima plasmática se alcanza a las 2 - 6 horas de la aplicación. Tras la administración de 100 mg por la mañana y 100 mg por la noche, se obtiene una concentración plasmática media de 9,7 ng/ml (30,9 nmol/l) durante las 24 horas. Esta posología de 200 mg al día induce concentraciones plasmáticas fisiológicas y estables de progesterona, similares a las observadas durante la fase lútea de un ciclo menstrual normo-ovulatorio. Por vía vaginal son menores las variaciones interindividuales de la progesteronemia, por lo cual con dicha vía se pueden predecir mejor los resultados a obtener. Con dosis superiores a los 200 mg al día se obtienen concentraciones plasmáticas de progesterona comparables a las descritas durante el primer trimestre de gestación.

Metabolismo: Con esta vía no se observa aumento de la concentración plasmática de la 5 β -pregnanolona. La eliminación urinaria se hace principalmente bajo la forma de 5 α , 5 β -pregnanodiol (pregnandiol) tal como testimonia la elevación de su concentración (que llega a alcanzar el nivel máximo de 142 ng/ml - 415,6 nmol/l - a la 6^o hora).

VIII- Indicación clínica/Posología/Dosis habituales/ Duración del tratamiento.

Amenaza de parto prematuro, en mujeres con cuello uterino ≤ 25 mm, con factores de riesgo(abortos, embarazos pretérminos) y cuello de ≤ 15 mm sin factores de riesgo

200mg intravaginal/día

Desde las 20 semanas hasta las 34semanas de edad gestacional, o hasta el desenlace del parto con menor edad gestacional.-

**Comité de Medicamentos Provincial
Subsecretaría de Salud Neuquén**

Mortalidad:	<p>Mortalidad Infantil y sus componentes en números absolutos. Argentina 2007 Mortalidad Infantil (0 a 364 días) n: 9.300 T : 13.3 o/oo M. Neo. Precoz (0 a 6 días) n:4.236 T:6.0 o/oo M. Neo Tardía (7 a 27 días) n: 1.728 T:2.5 o/oo M. Neonatal Total 0 a 27 días n: 5.964 T: 8.5 o/oo M.Postneonatal (28 a 364 días) n: 3.326 T: 4.o/oo RN nacidos vivos: 700.792</p> <p>Mortalidad Infantil y sus componentes en números absolutos. Neuquén 2010 Mortalidad Infantil (0 a 364 días) n: 103 T : 8,7 o/oo M. Neo. Precoz (0 a 6 días) n: 51 T:4,3.0 o/oo M. Neo Tardía (7 a 27 días) n: 24 T:2 o/oo M. Neonatal Total 0 a 27 días n: 75 T: 6,2o/oo M.Postneonatal (28 a 364 días) n: T: 2,8.o/oo 12100 recién nacidos</p>
<p>XIV- Potencial de la tecnología para contribuir a la mejora de calidad de la asistencia: XIVa) Beneficios para los pacientes: Se busca atrasar los nacimientos de prematuros extremos, menores de 29 semanas de edad gestacional</p> <p>XIVb) Beneficios para las organizaciones y la gestión de la asistencia: Potencialmente el tratamiento podría reducir el número de nacimientos de prematuros extremos, con la consiguiente disminución de la morbimortalidad para este grupo de pacientes y secundariamente la reducción de costos que impactan seriamente en los presupuestos de salud</p>	
<p>XV- Capacidad de la tecnología en reducir los riesgos para la salud:</p> <p>Efectivamente los resultados de los estudios (meta-analisis_ randomizados, controlados, con población seleccionada) muestran una reducción de nacimientos de prematuros extremos.-</p>	
<p>XVI- Comparación con las tecnologías alternativas existentes, con relación a la eficacia:</p> <p>Los estudios comparan progesterona micronizada vía vaginal o caproato 17 alfa-hidroxyprogesterona IM vs placebo en pacientes con amenaza de parto prematuro antes de las 32,34 y 37 semanas, y cuello corto.-</p>	
<p>XVII- Evidencias científicas principales:</p> <p>-</p> <p>La progesterona para la prevención del parto prematuro entre las mujeres con mayor riesgo: una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos controlados aleatorios .Mackenzie I, Walker M, Armson A, Hannah ME. Am J Obstet Gynecol. 2006 May194(5):1234-42. Epub 2006 Apr 21. Review. PMID: 16647905 [PubMed - indexed for MEDLINE]Departamento de Obstetricia y Ginecología, Sunnybrook y la Universidad de Salud de la Mujer del Centro de Ciencias de la Universidad de Toronto, Toronto, Ontario.</p> <p>Este estudio se realizó para determinar si los agentes progestagenos, iniciados en el segundo trimestre de embarazo, reducen el riesgo de parto antes de las 37 semanas, entre las mujeres con mayor riesgo de parto prematuro espontáneo.</p>	

Comité de Medicamentos Provincial
Subsecretaría de Salud Neuquen

DISEÑO DEL ESTUDIO: Medline, Medline-pre, EMBASE y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados Se realizaron búsquedas. Ensayos controlados aleatorios con menos del 20% de pérdidas durante el seguimiento fueron incluidos.

RESULTADOS:

Tres ensayos fueron elegibles para su inclusión. Hubo una reducción significativa en el riesgo de parto antes de las 37 semanas con agentes progestagenos (riesgo relativo [IC 95%] = 0,57 [0,36-0,90]). No hubo un efecto significativo sobre la mortalidad perinatal o morbilidad neonatal grave.

CONCLUSIÓN:

Los agentes progestagenos, iniciados en el segundo trimestre del embarazo, pueden reducir el riesgo de parto a menos de 37 semanas de gestación, entre las mujeres con mayor riesgo de parto prematuro espontáneo, pero el efecto en el resultado neonatal es incierto. Grandes ensayos controlados aleatorios son necesarios para determinar si este tratamiento reduce la mortalidad perinatal o morbilidad neonatal grave.

-La progesterona para la prevención del parto prematuro: una evaluación crítica de la evidencia.

Coomarasamy A, Thangaratnam S, H Gee, Khan KS. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006 Dec; 129 (2) :111-8. Epub 2006 Jul 3. Centro de Recursos Educativos, el Hospital de Mujeres de Birmingham, Metchley Park Road, Birmingham B15 2TG, Reino Unido.

Resumen

Una revisión sistemática de la literatura identificó nueve ensayos aleatorios que evaluaron los efectos de los progestágenos en la prevención del parto pretérmino. Estos estudios fueron de calidad variable. Los metanálisis mostraron reducciones en las tasas de partos antes de las 37 semanas (OR 0,42, IC 95% 0,31-0,57) y 34 semanas (OR 0,51, IC 95% 0,34-0,77), así como en el síndrome de dificultad respiratoria (OR 0,55, IC del 95% 0,31 hasta 0,96) con agentes progestagenos. Un meta-análisis acumulativo mostró que el beneficio del tratamiento para el resultado del parto antes de las 37 semanas superó el nivel convencional de significación estadística en 1975 ($p < 0,01$); en 1985, el valor de p fue $< 0,001$, y en 2003, fue $< 0,0001$. Otro meta-análisis acumulativo en el que los estudios se han añadido al análisis agrupado por la disminución de nivel de calidad mostraron un beneficio significativo, incluso cuando el análisis se limita sólo a los ensayos de mayor calidad (OR 0,47, IC 95% 0,33, 0,66, $p < 0,0001$). Una exploración de la aplicabilidad de los efectos a través de diversos riesgos de línea de base mediante un diagrama de L'Abbé encontró que el beneficio fue consistente a través de una serie de riesgos. Una revisión completa de los dos ensayos y los datos observacionales en el daño no mostró ninguna evidencia demostrable de daño a la madre y el bebé.

-Las mujeres con alto riesgo de parto prematuro se debe recomendar la terapia con progesterona.

Revisión sistemática de la progesterona para la prevención del parto prematuro en embarazos únicos.Rode L, Langhoff-Roos J, Andersson C, J Dinesen, Hammerum MS, Mohapeloa H, Tabor A. Departamento de Medicina Fetal y Ultrasonido, Rigshospitalet, Hospital Universitario de Copenhague, Copenhague, Dinamarca. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009-88(11):1180-9. Review 19900136 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Una revisión de Cochrane en 2006 llegó a la conclusión de que necesitaban más estudios antes de recomendar la progesterona en la prevención del parto prematuro.

OBJETIVO: proporcionar información actualizada sobre el efecto preventivo de la progesterona sobre el parto prematuro en embarazos únicos.

Una búsqueda en la base de datos PubMed, Embase y Cochrane se llevó a cabo utilizando las palabras clave: embarazo, la progesterona, parto prematuro / parto prematuro, parto prematuro, un ensayo controlado y aleatorio y controlado.

Criterios de selección: Estudios sobre embarazos únicos.

Resultados principales: Dos nuevos ensayos controlados aleatorios de mujeres con parto prematuro previo se han añadido a los cuatro analizados en la revisión Cochrane, y el meta-análisis de los seis estudios ya demostraron que la administración de progesterona se asoció con una reducción significativa de parto prematuro antes de las 32 semanas y de mortalidad perinatal. Por otra parte, un tercer ensayo mostró un efecto positivo en las mujeres con cuello uterino corto a las 23 semanas, y un cuarto estudio mostró que la progesterona reduce el riesgo de parto prematuro en mujeres con amenaza de parto prematuro.

CONCLUSIONES: En las mujeres con un embarazo de feto único y amenaza de parto prematuro, la progesterona reduce las tasas de parto prematuro antes de las 32 semanas y la mortalidad perinatal, como así también el síndrome de dificultad respiratoria y la enterocolitis necrotizante en el recién nacido. Las mujeres con un cuello uterino corto o trabajo de parto prematuro también pueden

Comité de Medicamentos Provincial
Subsecretaría de Salud Neuquen

beneficiarse con la progesterona, pero se necesita más evidencia para apoyar esta recomendación. Los estudios de seguimiento deben centrarse en las posibles complicaciones metabólicas en la madre y del recién nacido.-.

-Progesterona micronizada vaginal y el riesgo de parto prematuro en embarazos gemelares de alto riesgo: un análisis secundario de un ensayo aleatorio controlado con placebo y meta-análisis.

Vaginal micronized progesterone and risk of preterm delivery in high-risk twin pregnancies: secondary analysis of a placebo-controlled randomized trial and meta-analysis. Klein K, Rode L, Nicolaides KH, Krampl-Bettelheim E, Tabor A; PREDICT Group. Collaborators (18) Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. katharina.klein@meduniwien.ac.at *Ultrasound Obstet Gynecol. 2011 Sep;38(3):281-7. doi: 10.1002/uog.9092.*

El tratamiento con progesterona reduce el riesgo de parto prematuro en embarazos únicos de alto riesgo. El objetivo de este análisis es evaluar el efecto preventivo de la progesterona vaginal en embarazos gemelares de alto riesgo

MÉTODOS: Este fue un subanálisis de un, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado (estudio PREDICT) danés-austríaco, en el que las mujeres con embarazos de gemelos fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento diario con óvulos de progesterona o un placebo a partir de 20-24 semanas hasta las 34 semanas gestación. Esta subpoblación consistió en embarazos de alto riesgo, definidos por el hallazgo de la longitud cervical \leq percentil 10 en la gestación de 20-24 semanas de la historia o de cualquiera de parto espontáneo antes de las 34 semanas o un aborto espontáneo después de 12 semanas. El resultado primario fue la entrega antes de las 34 semanas. Los resultados secundarios fueron complicaciones para los niños como a largo plazo de seguimiento por el Cuestionario de Edades y Etapas (ASQ) a los 6 y 18 meses de edad.

RESULTADOS: En 72 (10,6%) de las 677 mujeres que participaron en el estudio PREDICT, el embarazo se considera de alto riesgo, incluyendo 47 con cuello de longitud \leq percentil 10, de 28 años con antecedentes de parto prematuro o aborto involuntario y tres finales de cumplir los dos criterios. Las características basales de progesterona y placebo fueron similares. La media de edad gestacional al parto no fue significativamente diferente entre los dos grupos, ya sea en pacientes con un cuello uterino corto ($34,3 \pm 4,1$ vs $34,5 \pm 3,0$ semanas, $p = 0,87$) o en aquellos con antecedentes de parto prematuro o tardío aborto involuntario ($34,6 \pm 4,2$ vs $35,2 \pm 2,7$ semanas, $p = 0,62$). Del mismo modo, no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en las complicaciones maternas o neonatales y la puntuación media ASQ a las 6 y 18 meses de edad.

CONCLUSIÓN: el tratamiento con progesterona micronizada no previenen el parto prematuro en los embarazos gemelares. No se observaron efectos nocivos para los fetos y los recién nacidos

Guía Clínica 2010 Prevención Parto Prematuro

Ministerio de salud de Chile

Progesterona. En el examen de las 20-24 sem., si el cervix se encuentra bajo el percentil 5, especialmente si el cuello es menor de 15 mm, se debe administrar progesterona natural micronizada. **(Recomendación A).**

Las mujeres sin antecedentes de parto prematuro, y con cervix menor de 15 mm se benefician con la administración de progesterona vaginal. **(Recomendación A).**

Si la paciente tiene antecedente de uno o más partos prematuros menores de 35 semanas, se benefician con la administración de progesterona, y también podrían beneficiarse con la aplicación de cerclaje **(Recomendación A).**

En el análisis de la base Cochrane el uso 17 hidroxiprogestero caproato por vía intramuscular reduce la frecuencia de parto prematuro total (6 estudios, 988 pacientes; RR 0.65 95%IC 0.54-0.79). La administración de progesterona micronizada en dosis de 200 mg vía vaginal, en pacientes asintomáticas que presentan un cervix de 15 mm o menos (ultrasonido transvaginal de rutina entre las 20 y 25 semanas de embarazo) reduce la frecuencia de partos antes de las 34 semanas (19.2% v/s 34.4% ; RR, 0.59;95% IC 0.36- 0.86), aunque sin reducción significativa en la morbilidad neonatal (8.1% v/s 13.8%; RR, 0.59;95% IC 0.26 -1.25 ; P=0.17) **(Recomendación A)**

Hoy es posible utilizar 17 hidroxiprogestero caproato intramuscular (250mg/semana) o progesterona natural micronizada intra-vaginal (200 mg/día).

Protocolo de uso: se recomienda indicar progesterona vaginal desde las 16 semanas hasta el parto o ruptura prematura de membranas o las 36 semanas de embarazo. El uso de progesterona no es recomendable en pacientes sintomáticas (trabajo de parto prematuro) o en embarazos gemelares.

Comité de Medicamentos Provincial
Subsecretaría de Salud Neuquen

Embarazo Gemelar. En embarazos gemelares la administración de 17 alfa hidroxiprogesterona caproato no mostró diferencias entre el grupo placebo y el de progesterona, (41.5% v/s 37.3% RR 1.1 95% IC 0.9-1.3). La utilización del cerclaje en embarazo gemelar incrementa el parto prematuro en 150 %

Bibliografía aportada por el servicio solicitante:

Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth

Gian Carlo Di Renzo , 1 Lluís Cabero Roura , 2 Fabio Facchinetti , 3 European Association Of Perinatal Medicine-Study Group On "Preterm Birth": Aris Antsaklis, 4 Gregor Breborowicz , 5 Eduard Gratacos , 6 Peter Husslein , 7 Ronnie Lamont , 8, 9 Anton Mikhailov , 10 Nuno Montenegro , 11 Nebojsa Radunovic , 12 Mike Robson , 13 Stephen C Robson , 14 Cihat Sen , 15 Andrew Shennan , 16 Florin Stamatian , 17 and Yves Ville 18 Gian Carlo Di Renzo , 1 Lluís Cabero Roura , 2 Fabio Facchinetti , 3 Asociación Europea de Medicina Perinatal-Grupo de Estudio sobre "El nacimiento prematuro": Aris Antsaklis, 4 Gregor Breborowicz , 5 Eduard Gratacós , 6 Peter Husslein , 7 Ronnie Lamont , 8, 9 Anton Mikhailov , 10 Nuno Montenegro , 11 de Nebojsa Radunovic , 12 Mike Robson , 13 Stephen C. Robson , 14 Cihat Sen , 15 Andrew Shennan , 16 Florin Stamatian , 17 y Yves Ville 18 *Matern Fetal Neonatal Med* 2011 May; 24 (5):. 659-667. Published online 2011 April 8. doi: 10.3109/14767058.2011.553694 . Publicado en Internet el 08 de abril 2011 doi: 10.3109/14767058.2011.553694

PMCID: PMC3267524 PMCID: PMC32675241 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Perugia, Perugia, Italy 1 Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Perugia, Perugia, Italia 2 Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Vall D'Hebron, Barcelona, Spain 2 Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España 3 Mother–Infant Department, School of Midwifery, University of Modena and Reggio Emilia, Italy 3 Departamento Materno Infantil, Escuela de Obstetricia de la Universidad de Modena y Reggio Emilia, Italia 4 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, Greece 4 Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Atenas, Grecia 5 Department of Perinatology and Gynecology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland 5 Departamento de Perinatología y Ginecología de la Universidad de Poznan de Ciencias Médicas de Poznan, Polonia 6 Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, and CIBER-ER, Barcelona, Spain 6 Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona, y el CIBER-ER, Barcelona, España 7 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Vienna, Austria 7 Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Viena, Austria 8 Perinatology Research Branch/NICHD/NIH/DHHS, Division of Maternal-Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Wayne State University, Detroit, USA 8 Perinatología Sección de Investigaciones / NICHD / NIH / DHHS, División de Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Estatal de Wayne, Detroit, EE.UU. 9 Division of Surgery, Northwick Park Institute of Medical Research, Harrow, London 9 División de Cirugía, Northwick Park Instituto de Investigación Médica, Harrow, Londres 10 Department of Obstetrics and Gynecology, 1st Maternity Hospital, State University of St. Petersburg, Russia 10 Departamento de Obstetricia y

Directrices para la gestión del trabajo de parto prematuro espontáneo: la identificación de un parto prematuro espontáneo, el diagnóstico de rotura prematura de membranas, y las herramientas preventivas para el parto prematuro

La gran mayoría de estos ensayos clínicos se realizaron con diversas formulaciones de cualquiera de P4(progesterona) o 17 OHP-C (17 hidroxiprogesterona caproato) .P4 se ha administrado por vía vaginal a diaria por el uso de dos diferentes preparaciones farmacéuticas, de gel, es decir un 8% o 100-400 mg de hormonas micronizado. Por otro lado, 17 OHP-C se ha administrado a través de inyección intramuscular, mediante el uso de dosis que van 250-682 mg / semana, con fármaco disuelto en aceite de ricino o etilo. Otra fuente de heterogeneidad que se abstiene de resumir los datos publicados en las guías está representado por los criterios de inclusión utilizados en los diferentes estudios La mayor parte de los sujetos asignados al azar está representado por las mujeres con antecedentes de al menos un parto prematuro espontáneo anterior o por los embarazos múltiples.

Cápsulas de progesterona micronizada (200 mg por vía vaginal todos los días) fueron utilizados en

Comité de Medicamentos Provincial
Subsecretaría de Salud Neuquen

el ensayo de P4 en las mujeres asintomáticas con un cuello muy corto (inferior a 15 mm), y parece ser eficaz para esta indicación. Ya que las diferencias observadas en la eficacia se puede atribuir a las dosis (100 mg frente a 200 mg), en la variación de la absorción y biodisponibilidad con diferentes preparaciones de gel, cápsula o supositorio, y las poblaciones de estudio esto aún no se han dilucidado con claridad.-

Ni la progesterona, ni OHPC 17 se ha sido estudiado como un agente preventivo para mujeres asintomáticas con un resultado positivo de la fFN cervicovaginal (fibronectina fetal en secreción cervical) o como agente terapéutico en la rotura prematura de membranas.

Tanto el P4 y OHPC 17 han demostrado ser eficaz en la profilaxis terciaria de parto prematuro después de la tocólisis.-

En cuanto a las cuestiones de seguridad relativas al uso prolongado de P4 o 17-OHP-C no se encontraron efectos sobre el peso materno, la viabilidad del embrión, del feto o malformaciones causadas en los estudios realizados en ratones, ratas, conejos, conejillos de cerdos, caballos o primates no humanos. No hay una señal de toxicidad embrio-fetal asociada con el 17-OHP-C en los dos principales ensayos clínicos realizados hasta la fecha, aunque habría una advertencia de toxicidad embrio-fetal con el uso de 17-OHP-C en los monos rhesus y, posiblemente con una de las especies de roedores

Los estudios anteriores no encontraron evidencia de actividad androgénica o Glucorticoide, sin efectos virilizantes en los fetos femeninos. Vale la pena señalar que la síntesis de 17-OHP-C y la progesterona natural no son moléculas similares y tienen diferentes actividades en una serie de aspectos, incluyendo sus efectos en el miometrio. La progesterona natural se ha documentado propiedades de inhibición de las contracciones uterinas, mientras que el 17-OHP-C parece no tener efecto sobre las contracciones uterinas. Además, la progesterona natural tiene un perfil de seguridad en el primer trimestre del embarazo de más de 11 años de uso continuo y permanente en la infertilidad como suplemento de progesterona todos los días y el reemplazo de los ciclos de FIV.

Por otra parte, en un gran estudio reciente que analizó embarazos con fetos únicos, no hay casos de aborto espontáneo asociados con el uso de la progesterona micronizada natural. Por otro lado, un meta-análisis asoció la 17-OHP-C, con un 30% de abortos involuntarios en monos Rhesus y ratas embarazadas. En un estudio realizado por Rebarber et al. las pacientes que recibieron tratamiento profiláctico con 17-OHP-C tuvo una mayor incidencia de diabetes gestacional (OR 2,9 [IC 95%: 2,1-4,1]) que los que no fueron tratados. El último estudio sugiere que el tratamiento con 17-OHP-C puede estar asociada también con una mayor morbilidad materna tomándose como un indicador adicional a seguir

Los Principales Puntos teniendo en cuenta todas las limitaciones antes indicadas y en base a los estudios primarios publicados hasta la fecha, se puede aconsejar .:

1. En las mujeres asintomáticas que presentan antecedentes de parto prematuro, la profilaxis temprana, ya sea con P4 micronizada o 17 OHP-C ha demostrado ser eficaz en la prevención de la recurrencia. En las condiciones antes indicadas, se aconseja aplicar la profilaxis (200 mg P4 o vaginal de 250 mg / semana im 17 OHP-C) a principios del segundo trimestre,.

2. En las mujeres embarazadas, nulíparas, donde podría haber un acortamiento del cuello uterino (15 mm) detectadas mediante ecografía transvaginal, tanto P4 micronizada, como la 17 OHP-C han demostrado ser capaz de reducir el parto prematuro, versus placebo. Sin embargo dos estudios de buena calidad realizados en esta población concluyen que se requiere de una confirmación adicional antes de ser recomendado en la práctica clínica.

3. En las mujeres embarazadas, nulíparas con amenaza de parto prematuro la P4 micronizada redujo la tasa de parto prematuro en relación con ninguna intervención / placebo. El uso de progestágenos (400 mg / día vaginal P4 microionizada o 375 mg / dos veces a la semana im 17 OHP-C) con una tocólisis de mantenimiento, sin embargo, requiere estudios adicionales antes de ser recomendado para la profilaxis terciaria de parto prematuro

4. En los embarazos múltiples, ya sea mellizos o trillizos, ni P4 micronizada, ni OHP C-17 es capaz de evitar el Parto prematuro. Los datos son consistentes y el número de mujeres estudiadas lo suficiente como para aconsejar no utilizar progestágenos en esa condición.

La seguridad neonatal ha sido evaluada sólo en un trabajo en el que las madres fueron tratadas con 17 OHP-C. No se observaron efectos del estado de salud general, ni genitales externos, y /o el desarrollo psicomotor en el seguimiento. Sin embargo, existe preocupación por el aumento en la

muerte fetal a mediados de segundo trimestre y la mayor incidencia de diabetes gestacional vinculado a 17-OHP-C. Dado la escasez de datos, se recomienda en los ensayos en curso incluir en sus diseños el seguimiento de los recién nacidos. Por otra parte, teniendo en cuenta el amplio uso de los progestágenos en mujeres embarazadas, los médicos deben ser conscientes de estos hechos y dar información apropiada sobre el uso de 17-OHP-C y asumir el compromiso de denunciar en las redes de farmacovigilancia.-.

La progesterona y el riesgo de parto prematuro en mujeres con cuello uterino corto

Eduardo B. Fonseca, MD, Ebru Celik, MD, Mauro Parra, MD, Mandeep Singh, MD, y Kypros H. Nicolaides, MD por la Fundación Fetal Medicine segundo trimestre de embarazo de detección N Engl J Med 2007; 357:462-469 02 de agosto 2007

En estudios clínicos aleatorizados han demostrado que la administración de progesterona en mujeres con antecedente de parto prematuro reduce el riesgo de parto prematuro recurrente. Las mujeres asintomáticas que se encuentran en mitad de la gestación y tienen un cuello uterino corto se encuentran en un riesgo mayor de parto prematuro espontáneo, y se desconoce si la progesterona reduce este riesgo en estas mujeres.

Métodos: la longitud cervical fue medida por ecografía transvaginal, en una mediana de 22 semanas de gestación (rango, 20 a 25) en 24.620 mujeres embarazadas en los controles prenatales de rutina. La longitud cervical fue de 15 mm o menos en 413 de las mujeres (1,7%) y 250 (60,5%) de estas 413 mujeres fueron asignadas al azar para recibir progesterona vaginal (200 mg cada noche) o placebo de 24 a 34 semanas de gestación. El resultado primario fue parto espontáneo antes de las 34 semanas.

Resultados El parto espontáneo antes de las 34 semanas de gestación fue menos frecuente en el grupo de la progesterona que en el grupo placebo (19,2% vs 34,4%, riesgo relativo, 0,56; 95% intervalo de confianza [IC]: 0,36 a 0,86). La progesterona se asoció con una reducción no significativa en la morbilidad neonatal (8,1% vs 13,8%, riesgo relativo: 0,59, IC 95%: 0,26 a 1,25; P = 0,17). No hubo eventos adversos graves asociados con el uso de la progesterona.

CONCLUSIONES :En las mujeres con cuello uterino corto, el tratamiento con progesterona reduce la tasa de parto prematuro espontáneo. (Número en ClinicalTrials.gov, NCT00422526 .)

La progesterona vaginal reduce la tasa de parto prematuro en mujeres con cuello uterino corto ecográfico: un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

Hassan SS , Romero R , D Vidyadhari , S Fusey , JK Baxter , M Khandelwal , Vijayaraghavan J , Y Trivedi , Soma Pillay , P Sambarey , Dayal A , Potapov V , O'Brien J , V Astakhov , Yuzko O , Kinzler W , B Dattel , H Sehdev , L Mazheika , D Manchulenko , MT Gervasi , Sullivan L , Conde-Agudelo A , JA Phillips , Creasy GW ; prueba EMBARAZADA .

Colaboradores (44)

Mazheika L , S Zanko , Ortiz Castro J , Oyarzún E , Caldas P , S Fusey , Sambarey P , Y Trivedi , Vidyadhari D , J Vijayaraghavan , Bashiri A , Y Hazan , Hendler I , MT Gervasi , Mikhailov A , Soma Pillay P , Astakhov V , D Manchulenko , Potapov V , Senchuk A , Yuzko O , Artal I , J Balducci , JK Baxter , Beall M , L Bracero , Dattel B , Dayal A , Hassan SS , Howard B , Hwang J , G Kazzi , Khandelwal M , W Kinzler , Kipikasa J , O'Brien J , Odibo A , Porter K , Quintero R , H Sehdev , Sheij , Weiner C , Ala D , Yang YC . 2011 Jul; 38 (1) :18-31. doi: 10.1002/uog.9017. Epub 2011 Jun 15. Perinatología Sección de Investigaciones, Eunice Kennedy Shriver Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano / Institutos Nacionales de la Salud / Departamento de Salud y Servicios Humanos, Bethesda, MD, EE.UU..

Resumen :Las mujeres con un cuello uterino corto en la ecografía de mitad del segundo trimestre están en mayor riesgo de parto prematuro. Este estudio se realizó para determinar la eficacia y seguridad de la utilización de gel de progesterona micronizada vaginal para reducir el riesgo de parto prematuro y complicaciones neonatales asociadas en mujeres con cuello uterino corto detectadas por ecografía.

Metodos Este fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a mujeres asintomáticas con embarazo de feto único y una ecografía del cuello uterino corto (10-20 mm) en las 19 a 23 semanas de gestación. Las mujeres fueron asignadas al azar para recibir gel de progesterona vaginal o un placebo todos los días a partir de las 20 a 23 semanas hasta las 36s, ruptura de membranas o parto, lo que ocurra primero. Secuencia de aleatorización se estratificó por centro y la historia de un parto prematuro previo. El objetivo primario fue el parto prematuro antes de las 33 semanas de gestación. El análisis fue por intención de tratar.

**Comité de Medicamentos Provincial
Subsecretaria de Salud Neuquen**

Resultados: De 465 mujeres asignadas al azar, siete se perdieron durante el seguimiento y 458 (gel de progesterona vaginal, n = 235, placebo, n = 223) se incluyeron en el análisis. Las mujeres asignadas a recibir progesterona vaginal tuvieron una menor tasa de parto prematuro antes de las 33 semanas, que las asignadas a placebo (8,9% (n = 21) frente a 16,1% (n = 36), el riesgo relativo (RR), 0,55, IC 95% , 0.33-0.92, p = 0,02). El efecto se mantuvo significativo después de ajustar por covariables (RR ajustado, 0.52, IC 95%, 0.31-0.91, p = 0,02). La progesterona vaginal también se asoció con una reducción significativa en la tasa de parto prematuro antes de las 28 semanas (5,1% vs 10,3%; RR 0,50, IC 95%, 0.25-0.97, p = 0,04) y 35 semanas (14,5% vs 23,3% ; RR = 0,62, IC 95%, 0.42-0.92, p = 0,02), síndrome de distrés respiratorio (3,0% vs 7,6%; RR 0,39, IC 95%, 0.17-0.92, p = 0,03), toda la morbilidad o la mortalidad neonatal (7,7% frente a 13,5%; RR: 0,57, IC 95%, 0.33-0.99, p = 0,04) y peso al nacer <1500 g (6,4% (15/234) frente a 13,6% (30/220), RR, 0,47 IC del 95%, 0.26-0.85, p = 0,01). No hubo diferencias en la incidencia del tratamiento relacionados con los eventos adversos entre los grupos.

Conclusiones La administración de gel de progesterona vaginal para las mujeres con un cuello uterino corto en la ecografía de mediados del segundo trimestre se asocia con una reducción del 45% en la tasa de parto prematuro antes de las 33 semanas de gestación y con un mejor resultado neonatal .-

XVIIa) Tiempo de utilización en el país, en años ;no se cuenta con el dato

XVIIb) Existen alertas internacionales del uso de la tecnología
No hasta el momento

XVIII- Nivel de formación que se requiere para el uso adecuado de la tecnología.

Servicios de Obstetricia, en los niveles IV,VI y VIII

Costo unitario o agregado de la tecnología frente a la demanda de utilización, especificar la de información para estimativo del precio:

Droga	Marca comercial	Precio
Comprimidos de 200mg capsula blanda	marca Progest200 x 30 caps	\$243,53 Precio unitario - \$8,11

Se estiman 100 comprimidos por cada tratamiento (20s a 34semanas) x 150 pacientes Un total anual de 15.000compridos

Costo estimativo por tratamiento \$811(de las 20s a las 34s)

A modo comparativo sobre el costo diario de una internación de un microprematuro y/o

Comité de Medicamentos Provincial
Subsecretaria de Salud Neuquen

prematureo extremo (esta es la población más vulnerable) es de \$2500/día en Unidad de Terapia Intensiva Neonatal, con Asistencia Respiratoria Mecánica (ARM) y sin Nutrición Parenteral Total (NPT) a lo que se debe adicionar \$ 400/día, y \$ 1800/día en terapia intermedia, el promedio de estadía en las unidades de terapia intensiva e intermedia neonatal es de aproximadamente 2 meses, además de las secuelas que estas poblaciones registran, como displasia broncopulmonar por ejemplo.-

XIX- Otras tecnologías

XXa) Indique cuales son las alternativas de la tecnología propuesta que se encuentran actualmente incluidas en el Sistema de Salud (incluir la evidencia relevante de este punto).

Progesterona por via intramuscular

XXb) Indique cuales son las alternativas de la tecnología propuesta que se encuentran en el mercado y que **no** se encuentran financiadas en el Sistema de Salud, costo asociado.

ninguna

XXc) Evaluaciones económicas relacionadas con la comparación entre la nueva tecnología y la existente.

No se cuenta con el dato

Conclusion

La prevención del parto prematuro es reconocido como uno de los principales desafíos de la salud pública, ya que representa la principal causa de mortalidad infantil (ver estadísticas), tanto en países desarrollados como en vías de serlo, y contribuye además a una sustancial morbilidad.- Las cifras de Argentina se encuentran en alrededor del 32% de las muertes neonatales, siendo un importante impacto los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBP) o menor de 1500gr, ya que contribuye hasta en un 40% de la mortalidad neonatal global y un 31% de la mortalidad infantil.-

La OMS define el parto prematuro(PP) como aquel finalizado antes de completar las 37 semanas de gestación

La bibliografía actual ha subdividido al “síndrome de parto prematuro”, en las siguientes categorías

- Microprematuro , (\leq 27 semanas)
- Prematuro Extremo (28 a 31 semanas)
- Moderado (32 a 33 semanas)

Comité de Medicamentos Provincial
Subsecretaria de Salud Neuquen

- Leve (34- 36 semanas)

La utilidad de estas clasificaciones radica en los diferentes mecanismos etiológicos y en su empleo para evaluar los tratamientos y establecer los pronósticos.-

Al cabo de revisar la bibliografía se encontró una fuerte asociación entre cérvix menor de 25mm y nacimiento pretérmino en una relación de hasta cuatro veces el riesgo de parto pretérmino y la medicación evaluada prolonga el final del parto hasta las 34 semanas, donde la morbimortalidad para esa franja etaria es significativamente menor.

Lo más relevante de esta estrategia medicamentosa es que se que se retrasa el parto a largo plazo elevando las edades gestacionales a mas de 31 semanas , ya que la población de microprematuros y prematuros extremos son los de mayor riesgo de morir o sobrevivir con serias secuelas.-

Por la bibliografía revisada este comité recomienda la nueva indicación de la progesterona micronizada 200mcg (capsulas blandas)para :

- Amenaza de parto prematuro en las 20 a 24 semanas de edad gestacional, cuello de ≤ 25 mm (Percentilo 10)y/o factores de riesgo., hasta las 34 semanas de edad gestacional
Recomendación A

Amenaza de parto prematuro gemelar No recomendado

**Comité de Medicamentos Provincial
Subsecretaria de Salud Neuquen**

Declaracion de Confictos de intereses

Yo, Noemi ALEMANY (Nombre y Apellido) declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

(firma)

___Septiembre de 2012___
(fecha)

INSTRUCCIONES PARA EL LLENADO

Instructivo del formulario de Evaluación de Tecnología en Salud

- I) Tecnología a ser evaluada: Indicar si se trata de medicamentos, dispositivos (incluye equipamiento médico) y procedimientos asistenciales usados en la atención sanitaria, sistemas organizativos y de información en salud, como la capacitación de los recursos humanos implicados.
Deberá asimismo escribir todos los sinónimos posibles de la tecnología solicitada. En el caso de productos para la salud indicar el nombre técnico; el nombre comercial; el modelo o la Nomenclatura Común del MERCOSUR.
- II) Demandante:
- IIa) Persona física: cuando el demandante no represente legalmente a una institución, empresa u otro en calidad de persona jurídica. Completar con nombre y apellido, número de documento de identidad, dirección de domicilio (calle, número, ciudad, estado/provincia/departamento, código postal y país), teléfono/fax, mail, denominación de la institución que representa. Fecha de la solicitud.
- IIb) Persona jurídica: cuando el demandante representa legalmente a una institución, empresa u otra forma de organización. Completar con nombre y apellido, número de documento de identidad, dirección (calle, número, ciudad, estado/provincia/departamento, código postal y país), teléfono/fax, mail. Adjuntándose la documentación que avala la representación legal. Fecha de la solicitud.
- III) Formulario de la pregunta: Se debe responder a una cuestión clara y precisa, en la cual estén explícitos: la condición de salud al cual se aplica (población de interés), la tecnología a evaluarse, las tecnologías alternativas (de comparación), los parámetros abordados en la evaluación (eficacia, efectividad, seguridad, impacto económico, aspectos organizacionales, entre otros) y los resultados en salud de interés (mortalidad, morbilidad, efectos adversos, incidencia de complicaciones, entre otros).
- IV) Motivo de la solicitud
Marcar una de las opciones:
- Incorporación de una tecnología-Incorporación de una nueva indicación- Eliminación de tecnología-Eliminación de indicación- Modificación de indicación.
- V) Tipo de tecnología.
Marcar una de las opciones
- Prevención-Organización-Diagnóstico-Sistemas de información- Procedimiento-Otros
- VI) Registro:
Marcar con una cruz. En caso de ya tener registro completar con el número; denominación de autoridad sanitaria; vencimiento de registro e informar las indicaciones de uso aprobada/s. En caso de procedimientos, especificar tanto las indicaciones de uso como los protocolos. autorizados.
- VII) Características Técnicas:

Comité de Medicamentos Provincial
Subsecretaría de Salud Neuquén

Describir las características principales de la tecnología: denominación, técnica utilizada, instrumental necesario, etc. Indicar sintéticamente los objetivos de la tecnología.

En caso de tecnologías diagnósticas, expresar metodología empleada y número de tests realizados por kit. En caso de materiales implantables describir tipo de material utilizado en su fabricación u otra modificación en la forma del producto que represente un aumento/ disminución del costo de la tecnología (Ej.: tipo de revestimiento, tipo de prótesis, liberación de medicamentos, etc). En caso de materiales, informar si este es reutilizable o no; e indicar el número de reutilizaciones posibles y el costo asociado a esta. En el caso de medicamentos expresar las bases fisiopatológicas, principio/s activos, forma farmacéutica, presentación y concentración.

Análisis del riesgo (“análisis riesgo-beneficio”) de las diferentes formas farmacéuticas y vías de administración, excipientes, condiciones de almacenamiento, datos de evaluación y forma de presentación.

Anexar un prospecto incluido en la presentación comercial del país de origen.

Anexar un “troquel” o código de barras.

VIII) Indicaciones Clínicas

Identificación de la aplicación clínica (ej. Diabetes, infarto agudo de miocardio, tuberculosis, etc.)

Describir la frecuencia de utilización sugerida de la tecnología en función de las características clínicas/funcionales de los individuos (Ej.: intensidad de los síntomas y/o dolencias y/o patologías).

Posología, dosis habitual. Dosis media máxima y mínima para adultos y niños. Intervalo entre dosis

Duración del tratamiento. Casos particulares. Insuficiencia renal, hepática, cardíaca, carencia nutricional, modificar las dosis.

Requerimiento de controles de nivel plasmático y metodología

IX) Contraindicaciones: Situaciones en las cuales no puede ser utilizado. Contra indicaciones absolutas e relativas

X) Riesgos y/o efectos adversos: Enumerar según sea el caso los posibles riesgos y/o efectos adversos para los usuarios, profesionales de la salud, operadores de la tecnología y el ambiente.

Interacciones medicamentosas, alimentarias y con otros dispositivos.

Efectos adversos. Cuantificación y calificación.

Antídotos específicos.

Experiencia sobre dosis y tratamiento.

Precauciones y advertencias relacionadas con la gestación, amamantamiento, niños, ancianos y cuadros clínicos específicos.

XI) Tecnología a ser evaluada: Marcar lo que corresponde.

XII) Fase de desarrollo de la tecnología: Marcar lo que corresponde.

XIII) Gravedad y frecuencia de la condición de salud en la cual será aplicada la tecnología. Completar los distintos ítems.

Comité de Medicamentos Provincial
Subsecretaría de Salud Neuquén

XIV) Potencialidad de la tecnología para contribuir a la mejora de la calidad asistencial:
Describir los beneficios de la tecnologías tanto para los pacientes como para las organizaciones y la atención sanitaria.

XV) Potencialidad de la tecnología en contribuir a reducir los riesgos contemplando los beneficios poblacionales y ambientales.

XVI) Comparación de la eficacia en relación a las tecnologías alternativas existentes.
Indicar los resultados de estudios primarios y/o revisiones sistemáticas que establecieron comparación entre las tecnologías. Anexar los artículos científicos originales.

Especificar diferencias del producto desde el punto de vista farmacocinético y farmacodinámico con drogas similares.

XVII) Evidencias científicas principales.

Completar las informaciones requeridas en cada ítem y anexar los artículos científicos originales (texto completo).

Ensayo clínico aleatorio, controlado

Revisión Sistemática – Metaanálisis

Ensayo no aleatorio con grupo control

Estudios de cohorte

Estudios de costo efectividad

Evaluaciones económicas – evaluaciones de tecnologías

Estudios caso-control

Estudios de cohorte transversal

Series de casos

Consenso – Opinión de expertos

Guías de práctica clínica

Otros

OTRA BIBLIOGRAFIA – ANEXAR ORIGINALES COMPLETOS

NOTA: Se deberá presentar una revisión sistemática de la literatura científica, si existe. Cuando no hay revisión sistemática sobre la aplicación de la tecnología debe presentarse revisión de la literatura, donde conste breve relato de los estudios (diseño, tamaño de la muestra, criterios de inclusión, resultados clínicos, autores y año de publicación, periodos de tiempo considerados en la investigación). Informar las fuentes de información utilizadas, palabras claves y estrategia de búsqueda.

La revisión de la literatura debe contemplar parámetros, como: seguridad; eficacia, exactitud, efectividad, y evaluaciones económicas.

XVIIa) Tiempo de utilización en el país en años. Texto autoexplicativo.

XVIIb) Existen alertas internacionales sobre el uso de la tecnología. Especificar si existen limitaciones de usos en otros países, dónde y qué razones fueron mencionadas. Información local y razones.

Comité de Medicamentos Provincial
Subsecretaría de Salud Neuquén

XVIII) Nivel de capacitación requerido para el uso adecuado de la tecnología (especialidades médicas, horas de formación, número de procedimientos necesarios en el entrenamiento, número de prácticas anuales por centros requeridos, actualizaciones, etc). [Incluir citas bibliográficas relevantes]

XIX) Costo unitario y total de la tecnología según la demanda de utilización.

Estimación de pacientes que podrán ser beneficiados a partir de la inclusión de la tecnología a ser evaluada	
Costo del uso de la tecnología ya existente por paciente tratado o diagnosticado	
Costo del uso de la tecnología a ser evaluada por paciente tratado o diagnosticado	
Estimación del gasto con la nueva tecnología	
Estimación de número de procedimientos/año	
Estimación de gasto con procedimientos adicionales asociados a la aplicación de la tecnología	

XX) Otras tecnologías. Texto autoexplicativo