

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**Efectividad de la 17 alfa - hidroxiprogesterona caproato intramuscular
comparada con la progesterona vía vaginal para la prevención de
recurrencia de parto prematuro**

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

Silva Fernández, Ledy Ayde

Asesor:

Herrera Gutiérrez, César Enrique

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5775-2102>

TRUJILLO – PERU

2024

Efectividad de la 17 alfa - hidroxiprogesterona caproato intramuscular comparada con la progesterona vía vaginal para la prevención de recurrencia de parto prematuro

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	3%
2	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	3%
3	repositorio.udec.cl Fuente de Internet	1%
4	Paredes Palma Claudia Nayely. "Uso de progesterona micronizada vaginal en las pacientes embarazadas con antecedente de parto prematuro que acudieron al Hospital General de México en el periodo comprendido entre septiembre 2013 y junio 2014", TESIUNAM, 2014 Publicación	1%
5	dspace.unitru.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego	1%

Trabajo del estudiante

7	Verdín Valencia Joana. "Administración de progesterona vía vaginal como terapia de mantenimiento después de la tocólisis aguda", TESIUNAM, 2009 Publicación	1 %
8	aprenderly.com Fuente de Internet	1 %
9	obgyn.onlinelibrary.wiley.com Fuente de Internet	1 %
10	Submitted to Infile Trabajo del estudiante	1 %
11	www.dspace.unitru.edu.pe Fuente de Internet	1 %
12	www.huvn.es Fuente de Internet	1 %
13	zagan.unizar.es Fuente de Internet	1 %

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo

Declaración de originalidad

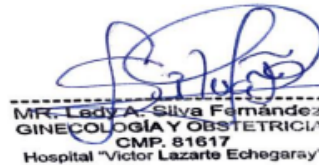
Yo, HERRERA GUTIERREZ CESAR, docente del Programa de Estudio Segunda Especialidad de Medicina, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor del proyecto de investigación titulado "Efectividad de la 17 alfa - hidroxiprogesterona caproato intramuscular comparada con la progesterona vía vaginal para la prevención de recurrencia de parto prematuro", autor LEDY AYDE SILVA FERNÁNDEZ, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 18%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 15 de junio del 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y el proyecto de investigación, "Efectividad de la 17 alfa - hidroxiprogesterona caproato intramuscular comparada con la progesterona vía vaginal para la prevención de recurrencia de parto prematuro", y no se advierte indicios de plagios.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Trujillo, 30 de enero del 2024



Cesar Herrera Gutierrez
GINECOLOGO OBSTETRA
CMP 30302 - RNE 15563



MF Ledy A. Silva Fernandez
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
CMP. 81617
Hospital "Victor Lazarte Echegaray"

FIRMA DEL ASESOR

HERRERA GUTIERREZ CESAR

DNI: 18088595

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5775-2102>

FIRMA DEL AUTOR

LEDY AYDE SILVA FERNANDEZ

DNI: 70793897

I. DATOS GENERALES

1. TÍTULO Y NOMBRE DEL PROYECTO

Efectividad de la 17 alfa - hidroxiprogesterona caproato intramuscular comparada con la progesterona vía vaginal para la prevención de recurrencia de parto prematuro.

2. LINEA DE INVESTIGACION

Prevención del parto prematuro

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN Y REGIMEN DE INVESTIGACIÓN

3.1. De acuerdo a la orientación: Libre

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Estudio analítico, prospectivo, observacional, cohorte.

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO

Unidad de Segunda Especialidad de la Facultad de Medicina Humana

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1. Autor: Silva Fernández Ledy Ayde

5.2. Asesor: Herrera Gutiérrez Cesar

6. INSTITUCION Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTARÁ EL PROYECTO

Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.

7. DURACION

Marzo 2021 – Diciembre 2023

II. PLAN DE INVESTIGACION

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

El siguiente trabajo se ha planteado para determinar la efectividad de la 17 alfa – hidroxiprogesterona caproato intramuscular comparada con la progesterona vía vaginal en la prevención de la recurrencia del parto prematuro en gestantes del hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo mediante un estudio observacional, analítico y prospectivo de cohorte. Se seleccionarán dos grupos de estudio, el grupo uno recibirá hidroxiprogesterona caproato 250 miligramos intramuscular semanal y el grupo dos recibirá progesterona vaginal 200 miligramos diarios hasta las 36 semanas de embarazo o el parto. La investigación se desarrollará en base a los datos recolectados de las historias clínicas de las gestantes con antecedente de parto prematuro del hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo que acudan para atención durante el periodo marzo 2021 a diciembre 2023 y que cumplan con los criterios de selección.

Palabras Claves: Parto prematuro, 17alfa hidroxiprogesterona caproato, progesterona.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Para las mujeres con antecedente de parto prematuro, es tan efectiva la 17 a-hidroxiprogesterona caproato intramuscular como la progesterona vía vaginal, para prevenir la recurrencia?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Fernández-Macias et al, (2019) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis, fueron cuatro estudios con gestantes entre 16 y 26 semanas de embarazo con antecedente de parto prematuro en cualquier embarazo. Hubo un 29% (RR 0,71; IC del 95%, 0,53-0,96; P = 0,001), 26% (RR 0,74; IC del 95%, 0,58-0,96; P = 0,021) y 40% (RR 0,60; 95% IC, 0,42-0,85; P

= 0,004) de reducción del parto prematuro recurrente a las semanas <37, <35 y <32, respectivamente en el grupo que recibió 17 alfa - hidroxiprogesterona caproato (17-OHPC) en comparación con el grupo placebo. (1)

Oler et al, (2017), realizaron un metaanálisis y seleccionaron 3 ensayos que incluyeron un total de 680 pacientes gestantes que como principal característica debían haber sufrido un parto prematuro espontáneo (SPTD). De lo anterior, un total de 332 (48,8%) pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con 17 α -OHP y 348 (51,2%) al tratamiento con progesterona vaginal. Obteniendo que, la cantidad de fin de la gestación menor a las 34 semanas era inferior entre pacientes tratadas con progesterona vaginal en comparación con las tratadas con 17 α -OHP (19,3% vs 26,7%; RR 0,71, 95% de confianza intervalo [IC] 0,53-0,95). Del mismo modo, el parto antes de las 32 semanas también fue menor entre las pacientes tratadas con progesterona vaginal (12,4% frente a 16,1%; RR 0,62; IC del 95%: 0,40-0,94). (2)

Jarde et al, (2019) elaboraron un metaanálisis que incluyó 40 ensayos con 11 311 mujeres. En mujeres con antecedentes de parto prematuro, se observó una disminución considerable en la frecuencia de partos prematuros antes de las 34 semanas de gestación (odds ratio [OR] 0,29, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,12 a 0,68) y antes de las 37 semanas de gestación (OR 0,43, IC del 95%: 0,23 a 0,74) al utilizar progesterona vaginal. Además, el uso de caproato de 17 α -hidroxiprogesterona también se relacionó con una disminución en la proporción de partos prematuros antes de las 37 semanas de gestación (OR 0,53, IC del 95%: 0,27 a 0,95). Como resultado, se concluyó que la administración de progesterona vaginal fue la única intervención que consistentemente demostró ser efectiva en la prevención del parto prematuro en embarazos con antecedentes de parto prematuro anterior. (3)

Saccone et al, (2017) realizaron un metaanálisis con 3 ensayos clínicos de 680 mujeres con gestaciones únicas con parto prematuro previo que se asignaron al azar al tratamiento profiláctico con progesterona vaginal

o 17-OHPC intramuscular hasta las 36 semanas o el parto. En relación a la progesterona vaginal, se llevaron a cabo varios estudios que utilizaron diferentes formas de administración. En uno de los estudios, se utilizó gel de 90 mg al día, en otro se emplearon supositorios de 100 mg al día, mientras que en otro se utilizaron supositorios de 200 mg al día. En todos los ensayos controlados aleatorizados (ECA) incluidos en el análisis, el grupo de comparación recibió 250 mg de 17-OHPC por vía intramuscular semanalmente. Se encontró que las mujeres que recibieron progesterona vaginal mostraron tasas significativamente más bajas de parto prematuro espontáneo antes de las 34 semanas de gestación (17,5% versus 25,0%; riesgo relativo [RR] 0,71, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,53 a 0,95) y antes de las 32 semanas de gestación (8,9% versus 14,5%; RR 0,62, IC del 95%: 0,40 a 0,94), en comparación con las mujeres que recibieron 17-OHPC. Se llegó a la conclusión de que la administración diaria de progesterona vaginal es una opción razonable, e incluso posiblemente superior, en comparación con la inyección semanal de 17-OHPC para la prevención del parto prematuro. (4)

4. JUSTIFICACION DEL PROYECTO

El parto prematuro es un desafío significativo para la salud pública, ya que es la principal causa de morbilidad y mortalidad perinatal. Esta condición puede manifestarse a través de diversas complicaciones, como el síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, persistencia del conducto arterioso, retinopatía y sepsis. Estas complicaciones representan un riesgo importante para la salud y el bienestar del recién nacido. A lo largo de los años se han encontrado diversos factores de riesgo entendiéndose que su etiología puede ser multifactorial. Así mismo han surgido diversos métodos terapéuticos tales como el cerclaje uterino, el uso de aspirina, el uso de pesario sin embargo ninguno de ellos tiene una efectividad del cien por ciento. El uso de progesterona ya ha sido descrito hace mucho como un tratamiento preventivo del parto prematuro, sin embargo, aún no ha sido reconocida cual es la mejor vía de

administración. De comprobarse la mejor vía de uso, debería emplearse de manera uniforme en la atención prenatal con el objetivo de disminuir la tasa de partos prematuros en nuestro medio.

5. OBJETIVOS

Objetivo General:

- Determinar si la 17 a - hidroxiprogesterona caproato intramuscular es tan efectiva como la progesterona vía vaginal en la prevención de la recurrencia del parto prematuro

Objetivo Específicos:

- Determinar la efectividad de la 17 a - hidroxiprogesterona caproato intramuscular en la prevención de la recurrencia del parto prematuro.
- Determinar la efectividad de la progesterona vía vaginal en la prevención de la recurrencia del parto prematuro.
- Comparar la efectividad de la 17 a - hidroxiprogesterona caproato intramuscular con la progesterona vía vaginal en la prevención de la recurrencia del parto prematuro.

6. MARCO TEÓRICO

El parto prematuro se define como el nacimiento que ocurre antes de completar las 37 semanas de gestación. Es un indicador crucial de salud que permite evaluar la calidad del cuidado materno-infantil en una nación.

(5)

En las últimas décadas del siglo XX, se ha observado un preocupante incremento en la incidencia de partos prematuros. Este fenómeno puede atribuirse a varios factores, como el aumento en la edad promedio de las madres al momento de concebir, el uso más frecuente de tecnologías de reproducción asistida, el incremento en embarazos múltiples no relacionados con problemas de fertilidad, así como tasas más altas de inducciones y cesáreas. (6)

Los bebés que nacen prematuramente tienen mayores probabilidades de enfrentar problemas de salud a largo plazo, como discapacidades neurológicas y del desarrollo, en comparación con los bebés nacidos a término. Excluyendo las anomalías congénitas, se estima que alrededor del 75% de las muertes perinatales se deben a la prematuridad. Cada año, se registran aproximadamente 15 millones de nacimientos prematuros en todo el mundo, y más de un millón de niños fallecen anualmente debido a complicaciones relacionadas con la prematuridad. (7)

Por consiguiente, la prematuridad continúa siendo la principal causa de mortalidad y morbilidad en la infancia. Lamentablemente, las tasas de nacimientos prematuros siguen siendo elevadas tanto en países de recursos altos como en aquellos con recursos limitados, con cifras que oscilan entre el 5% y el 18%. (8)

En los Estados Unidos, se ha informado una incidencia del 12% de partos prematuros. En el caso de Perú, la tasa de parto prematuro se sitúa en torno al 7%, con un registro de 30,294 casos en el año 2016. En el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima, la incidencia es del 9.7%, lo que representa aproximadamente el 70% de las muertes neonatales y el 36% de las muertes infantiles. Además, los partos prematuros están asociados con el 25% al 50% de los casos de deterioro neurológico a largo plazo en niños. (7)

En La Libertad la tasa de nacimientos prematuros en el año 2019 fue del 6.85%. (9)

Los partos prematuros se suelen clasificar según la edad gestacional en el momento del parto y la presentación clínica. Existe una relación inversa entre la edad gestacional y el riesgo de morbimortalidad neonatal. Aunque los recién nacidos extremadamente prematuros (menos de 28 semanas), los muy prematuros (entre 28 y 31 semanas) y los prematuros moderados (de 31 a 33 semanas) representan una proporción pequeña de todos los nacimientos en los Estados Unidos (0,7%, 1,2% y 1,5% respectivamente en 2013), estos bebés experimentan tasas desproporcionadamente altas de complicaciones relacionadas con la prematuridad. (6)

La mayoría de los partos prematuros son considerados tardíos, es decir, ocurren entre las 34 y 36 semanas de gestación. Aunque las tasas de morbilidad y mortalidad en estos casos son relativamente más bajas en comparación con los recién nacidos extremadamente prematuros, siguen siendo más altas que las de los bebés nacidos a término. (10)

La presentación clínica del parto prematuro se divide en dos categorías: "espontáneo" e "indicado". En el caso del parto prematuro espontáneo, las mujeres experimentan rotura prematura de membranas o inicio de trabajo de parto prematuro con dilatación cervical. Por otro lado, los partos prematuros indicados son aquellos que son iniciados por el profesional de la salud a cargo debido a complicaciones maternas o fetales, sin que exista trabajo de parto o rotura de membranas. El aumento de tasa de parto prematuro en las últimas décadas ha sido resultado de un aumento de los partos indicados mientras que los partos prematuros espontáneos han disminuido. Aproximadamente el 70% de los casos de parto prematuro se producen de forma espontánea. (10)

El parto prematuro se clasifica como un síndrome que puede ser desencadenado por múltiples factores. Estos incluyen aumento de tensión en el útero, patologías infecciosas, problemas en el cuello uterino, situaciones de estrés, deficiencia de progesterona, afectaciones vasculares como la isquemia útero-placentaria y la hemorragia decidual, alergias, reacción inmunitaria al aloinjerto, y posiblemente otros factores desconocidos. (11)

Estas diferentes causas pueden dar lugar a la activación anormal de una vía común en las membranas deciduas/fetales, lo que provoca contracciones uterinas, maduración cervical y rotura de membranas. Es más, se han identificado los mecanismos responsables de estos procesos, que involucran receptores, quimiocinas y citocinas inflamatorias. Es muy importante comprender las vías celulares y bioquímicas responsables del trabajo de parto prematuro para identificar, tratar y prevenir resultados negativos de manera oportuna. (8)

El factor de riesgo más significativo para el parto prematuro es haber tenido un parto prematuro previo. Las mujeres que han experimentado un parto prematuro espontáneo se consideran de alto riesgo y tienen un

riesgo medio de recurrencia del 20% (con un rango de 15,8% a 30,2%).
(12) (13)

El riesgo de tener otro parto prematuro se ve influenciado por dos factores principales: el número de partos prematuros previos y la edad gestacional en el momento del parto anterior. Cuanto mayor sea el número de partos prematuros previos, mayor será el riesgo de recurrencia. Del mismo modo, cuanto menor haya sido la edad gestacional en el parto anterior, mayor será el riesgo de tener otro parto prematuro. Además, se ha observado que una longitud cervical corta, medida a través de una ecografía transvaginal y definida como menos de 25 mm, está asociada con un mayor riesgo de parto prematuro. (14)

Se ha observado que los antecedentes de cirugía cervical, como la conización y el procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa, se consideran tradicionalmente factores de riesgo para el parto prematuro. Sin embargo, es importante tener en cuenta que esta relación también puede estar influenciada por otros factores ambientales y de comportamiento, como el hábito de fumar, que están relacionados con la progresión de la displasia cervical. (14)

La instrumentación uterina, como la dilatación y el curetaje, ha sido asociada en algunos estudios con un mayor riesgo de parto prematuro. Sin embargo, esta asociación no se ha encontrado de manera consistente en todos los estudios, lo que indica que el mecanismo subyacente no está completamente claro. Se han propuesto posibles explicaciones, como la colonización microbiana durante el procedimiento y la lesión del endometrio. (14)

Las estrategias preventivas del parto prematuro se pueden dividir como primarias cuando se aplican a la población general tales como dejar de fumar, disminuir el uso de técnicas de reproducción asistida con el consecuente descenso de embarazos múltiples, carga laboral, mejorar hábitos nutricionales y evitar el periodo intergenésico corto. Las estrategias secundarias están dirigidas a mujeres en riesgo e incluyen, el uso del pesario, el cerclaje cervical y la suplementación con progesterona.
(15)

Las estrategias de nivel terciario abarcan el tratamiento sintomático del trabajo de parto prematuro con corticosteroides y antibióticos lo cual ha mejorado los resultados neonatales, pero no ha reducido la incidencia de parto prematuro. (16)

La evidencia respalda la idea de que el uso profiláctico de progesterona puede ayudar a reducir la tasa de parto prematuro en mujeres con antecedentes de parto prematuro y en aquellas con una longitud cervical corta detectada mediante ecografía transvaginal de rutina. (16)

La progesterona juega un papel en el mantenimiento del embarazo. Los niveles circulantes aumentan siendo su fuente el cuerpo lúteo la semana 8 del embarazo y la placenta a partir de entonces. Uno de los principales mecanismos de acción es la inhibición de las contracciones del miometrio. Los niveles de progesterona se mantienen hasta el final del embarazo y durante el trabajo de parto, pero las alteraciones complejas en la actividad de su receptor dan como resultado una disminución en la señalización en el momento del inicio del trabajo de parto. (17)

Existe evidencia sustancial que demuestra que la progesterona posee mecanismos inmunomoduladores para mantener el embarazo, así por ejemplo inhibe NF- κ B, COX-2, IL-11 inducida por trombina en células deciduales e IL-8 producción en amniocitos y miocitos. suprimiendo la diferenciación de las células T helper 1 proinflamatorias. La progesterona exhibe también efecto tocolítico directo al actuar sobre tiras contraídas de miometrio in vitro al aumentar el AMP cíclico, reduce el calcio intracelular e inhibe la fosforilación de la miosina requerida para el complejo calcio-calmodulina-miosina reduciendo así la contractilidad. (18)

Con un fundamento científico tan sólido que respalda el beneficio terapéutico potencial de la progesterona en la prevención del trabajo de parto prematuro, se han realizado extensos estudios que intentan traducir in vitro hallazgos con efecto in vivo. (18)

La 17 α -hidroxiprogesterona caproato (17-OHPC) es una versión sintética del metabolito natural de la progesterona, 17 α -hidroxiprogesterona (17-OHP). La Esterificación de 17-OHP con ácido caproico produce 17-OHPC que aumenta la vida media a 10 días. Se administra por inyección

intramuscular y es metabolizado por el hígado. Su uso está avalado por la FDA, basado en resultados del estudio del Instituto Nacional de Salud Infantil (NIH) de Meis et al en 2003, un ensayo aleatorio de 463 mujeres con un embarazo único y un antecedente de al menos un parto prematuro que comparó los efectos del placebo con 17-OHPC (250 mg, i.m.), de 16-20 semanas hasta 36 semanas o parto. El estudio se terminó antes de tiempo porque un análisis intermedio mostró una reducción significativa en la tasa de partos prematuros a menos de 37, 35 y 32 semanas; 54,9% a 36,3% (OR 0,66, IC del 95%: 0,54 a 0,81), 30,7% a 20,6% (OR 0,67, IC del 95% 0,48-0,93) y del 19,6% al 11,4% (OR 0,58; IC del 95%: 0,37-0,9) respectivamente. (19)

La progesterona natural (P4) se fabrica comúnmente a partir de extractos de plantas. La estructura química es idéntica a la secretada por el cuerpo lúteo. Se puede administrar de manera oral, vaginal y rectal o por inyección intramuscular. Debido al metabolismo de primer paso la concentración es 10 veces mayor en el endometrio con la administración vaginal en comparación con la vía intramuscular. (20)

En un metaanálisis realizado por Romero et al. que incluyó a 974 mujeres con una longitud cervical menor o igual a 25 mm y que fueron parte de cinco ensayos clínicos aleatorizados, se encontró que los grupos de pacientes que utilizaron la progesterona vaginal vieron en el resultado una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de parto antes de las 33 semanas de gestación (RR 0,62; IC del 95%, 0,47 a 0,81; $p = 0,00$). Además, se encontró que el uso de progesterona vaginal también mostró una reducción significativa en el riesgo de parto pretérmino en diferentes categorías de semanas de gestación, como <36, <35, <34, <32, <30 y <28 semanas, así como en el caso de parto prematuro espontáneo antes de las 33 y 34 semanas de gestación. (11)

7. HIPOTESIS

Hipótesis Nula: La 17 a - hidroxiprogesterona caproato intramuscular no es igual de efectiva que la progesterona vía vaginal en la prevención de

la recurrencia del parto prematuro.

Hipótesis alterna: La 17 a - hidroxiprogesterona caproato intramuscular tiene igual efectividad que la progesterona vía vaginal en la prevención de la recurrencia del parto prematuro.

8. MATERIAL Y METODOLOGIA

a. Diseño de estudio:

Tipo de Estudio:

Estudio observacional, analítico, prospectivo

Diseño Especifico:

Cohorte

		G1	O ₁
P	NR		
		G2	O ₁

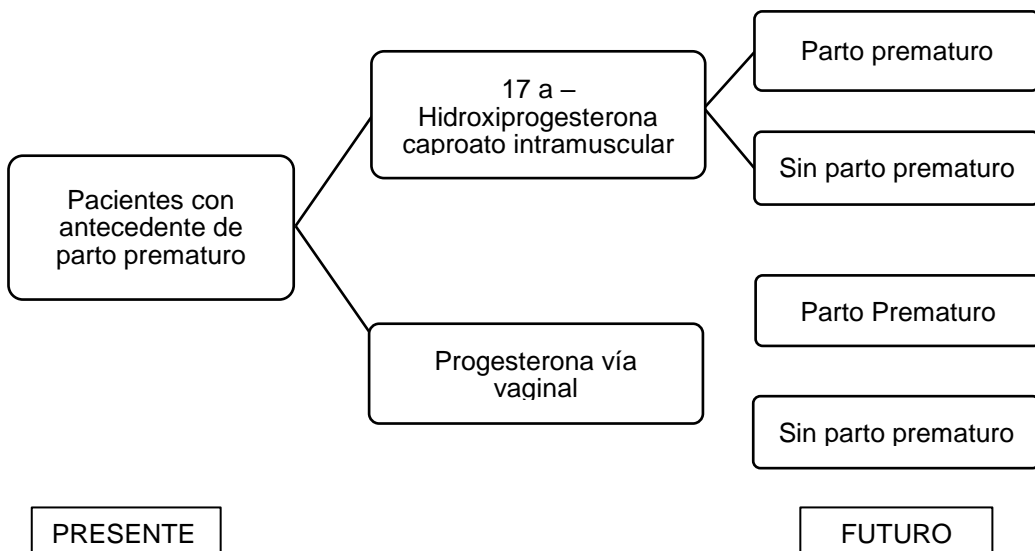
P: Población

NR: No randomización

G1: 17 a - hidroxiprogesterona caproato

G2: Progesterona Vaginal

O1: Parto prematuro



b. Población, muestra y muestreo.

Población Universo:

Gestantes con antecedente de parto prematuro que acude a Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.

Población de Estudio:

Gestantes con antecedente de parto prematuro que acude a Hospital Víctor Lazarte Echeagaray en el periodo marzo 2021 – diciembre 2023 que cumpla con los criterios de selección.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Gestante con edad gestacional corroborada por ecografía del primer trimestre
- Gestante con edad gestacional entre 16^{0/7} y 26^{6/7} semanas

Criterios de exclusión:

- Malformación fetal
- Cicatriz uterina previa
- Embarazo gemelar
- Preeclampsia Severa
- Pielonefritis
- Cérvix corto ecográfico
- Cirugía cervical previa
- Parto prematuro iatrogénico
- Tabaquismo

- Pacientes que no deseen colaborar en el estudio

Muestra

Unidad de Análisis

Estará constituido por cada gestante con antecedente de parto prematuro que acuda al Hospital Víctor Lazarte Echeagaray en el periodo marzo 2021 – diciembre 2023 que cumpla con los criterios de selección.

Unidad de Muestreo

La información recopilada estará compuesta por el historial clínico de cada mujer embarazada que tenga antecedentes de parto prematuro que acuda al Hospital Víctor Lazarte Echeagaray en el periodo marzo 2021 – diciembre 2023 que cumpla con los criterios de selección

Tamaño muestra

Para determinar el tamaño de la muestra, se utilizaron los datos del estudio realizado por Saccone et al. El cálculo se realizó mediante el programa estadístico Epidat v4.2.

Tamaños de muestra. Estudios de cohorte:

Datos:

- Riesgo en expuestos: 25,000%
- Riesgo en no expuestos: 17,500%
- Riesgo relativo a detectar: 1,429
- Razón no expuestos/ expuestos: 1,00
- Nivel de confianza: 95,0%

Resultados:

TAMAÑO DE LA MUESTRA			
Potencia (%)	Expuestos	No expuestos	Total
80,0	466	466	932

c. Definición operacional de variables

Parto Prematuro: La OMS define el parto prematuro como cualquier nacimiento antes de las 37 semanas completas de gestación, o menos de 259 días desde el primer día del último período menstrual de la mujer (FUM). Esto se subdivide según la edad gestacional:

- Extremadamente prematuro: menor de 28 semanas
- Muy prematuro: 28 a 32 semanas
- Prematuro moderado: 32 a 34 semanas
- Prematuro tardío: 34 a 36 semanas (21)

17 alfa - hidroxiprogesterona Caproato: Es una forma sintética de la progestina natural 17-a hidroxiprogesterona aprobada por la FDA para el tratamiento del parto prematuro. (19)

Progesterona vaginal: es una forma de administración transdérmica en la que el medicamento se administra en un área vascular con una gran superficie, que promueve una buena absorción y efecto de primer paso. (20)

Periodo Intergenésico: Según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el período intergenésico se refiere al intervalo de tiempo que transcurre desde la fecha del último evento obstétrico hasta el inicio del siguiente embarazo, el cual se determina a partir de la fecha de última menstruación (FUM). (22)

Periodo Intergenésico corto: menor de 18 meses

Periodo Intergenésico normal: entre 18 meses a 60 meses

Periodo Intergenésico largo: más de 60 meses

Ruptura prematura de membranas: se define como la rotura de las membranas fetales antes de las 37 semanas de gestación completa. (23)

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	ÍNDICE	INDICADOR
Independiente: 17 alfa - hidroxiprogesterona Caproato	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	SI/NO
Independiente: Progesterona vaginal	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	SI/NO
Dependiente: Parto prematuro	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	SI/NO
Intervinientes: Edad materna	Cuantitativa	Discreta	Fecha de nacimiento en datos de identidad	Años
Periodo Intergenésico	Cualitativa	Ordinal	Historia clínica	Largo Adecuado Corto

Ruptura prematura de membranas	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	SI/NO
--------------------------------	-------------	---------	------------------	-------

d. Procedimientos y técnicas

La solicitud de autorización para llevar a cabo el trabajo de investigación será presentada a la unidad de capacitación, docencia e investigación del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray. Dicha solicitud será evaluada y aprobada por el comité correspondiente.

Una vez obtenidos los permisos necesarios para llevar a cabo la investigación y tras obtener la firma del consentimiento informado (Anexo N°1), se llevará a cabo la evaluación de los pacientes para determinar si cumplen con los criterios de selección que les permitirán formar parte de la muestra de estudio.

Las participantes del estudio serán asignadas a dos grupos. El Grupo I recibirá tratamiento con 17 alfa-hidroxiprogesterona caproato, administrado mediante inyecciones intramusculares de 250 miligramos semanalmente. El Grupo II recibirá tratamiento con progesterona vía vaginal, administrada en forma de supositorios de 200 miligramos diarios por la noche, hasta las 36 semanas de gestación o hasta el momento del parto.

Los datos correspondientes serán registrados en una ficha de recolección de datos (ANEXO N°2).

e. Plan de análisis de datos

Para el análisis de datos, se utilizará el software estadístico SPSS V 25 (IBM SPSS Statistics for Windows, Versión 27.0. Armonk, NY: IBM Corp.) para ingresar y procesar la información en una base de datos. La elaboración de gráficos y tablas se llevará a cabo utilizando el programa informático Microsoft Excel, de acuerdo con los objetivos establecidos en

la investigación. Los datos se presentarán en cuadros de entrada simple y dobles, así como en gráficos relevantes.

Estadística Descriptiva:

Los resultados serán presentados en tablas cruzadas, en cuanto a las variables cualitativas se emplearán frecuencias absolutas y porcentuales, para las variables cuantitativas continuas medias y desviaciones estándar u otra opción es usar medianas y rango intercuartílico, previa comprobación de supuesto de normalidad.

Estadística Analítica:

La comparación de los grupos formados en función del tipo de progesterona se analizará utilizando la prueba de Chi Cuadrado para variables cualitativas y la prueba t para variables cuantitativas. Se establecerá un nivel de significancia de $p < 0.05$ para determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas.

f. Aspectos éticos

El presente proyecto se llevará a cabo siguiendo las directrices establecidas en la Declaración de Helsinki II y la Ley General de Salud, que contienen las recomendaciones para la investigación biomédica que involucra a seres humanos. Además, se obtendrá la aprobación del comité de ética de la Facultad de Medicina y del Departamento de Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego. Se solicitará el permiso correspondiente al director del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray para llevar a cabo la investigación en dicha institución. Es importante destacar que toda la información recopilada será tratada de manera confidencial y solo el personal investigador tendrá acceso a ella.

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

N	ACTIVIDADES		TIEMPO
---	-------------	--	--------

		PERSONAS RESPONSABLES	MARZO 2021 - DICIEMBRE 2023											
1	Planificación y elaboración del proyecto.	INVESTIGADOR ASESOR	X	X	X	X								
2	Presentación y aprobación del proyecto	INVESTIGADOR					X	X						
3	Recolección de Datos	INVESTIGADOR							X	X				
4	Procesamiento y análisis	INVESTIGADOR ESTADÍSTICO											X	
5	Elaboración del Informe Final	INVESTIGADOR												X
DURACIÓN DEL PROYECTO			1	1	1	1	1	1	1	1	2	3	3	
			a	A	A	a	a	a	A	a	a	a	A	
			ñ	ñ	ñ	ñ	ñ	ñ	ñ	ñ	ñ	ñ	ñ	
			o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	

10. PRESUPUESTO DETALLADO

PERSONAL:

- Autor
- Asesor
- Estadístico

BIENES:

MATERIALES:

TECNOLOGIA

- Computadora Portatil Sony
- Impresora EPSON Jet 510
- USB
- Cartucho de tinta de impresora EPSON
- Paquete estadístico SPSS V. 27.

UTILES DE OFICINA

- Papel Bond A4 80 gramos
- Lapicero de tinta liquida, lápiz, borrador.
- Engrapadora, perforador.
- Corrector

SERVICIOS:

- Transporte público y privado
- Impresión y fotocopiado
- Encuadernación
- Estadística

Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total (\$/)
BIENES			
Papel Bond	1 millar	0.02	20.00
Lapiceros	5	3.50	17.50
Resaltadores	3	9.00	27.00
Correctores	3	8.00	24.00
Archivadores	10	5.00	50.00
Perforador	1	5.00	5.00
Grapas	1 caja	8.00	8.00
SERVICIOS			
INTERNET	6	33.00	198.00
Movilidad	100	2.00	200.00
Empastados	12	10	120.00

Fotocopias	600	0.05	30.00
Asesoría por Estadístico	1	500.00	500.00
		TOTAL	1199.50

11. BIBLIOGRAFIA

1. Fernandez-Macias R, Martinez-Portilla RJ, Cerrillos L, Figueras F, Palacio M. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate versus placebo for the prevention of recurrent preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. Noviembre de 2019;147(2):156-64.
2. Oler E, Eke AC, Hesson A. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing 17 α -hydroxyprogesterone caproate and vaginal progesterone for the prevention of recurrent spontaneous preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. Julio de 2017;138(1):12-6.
3. Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, McDonald SD. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. abril de 2019;126(5):556-67.
4. Saccone G, Khalifeh A, Elimian A, Bahrami E, Chaman-Ara K, Bahrami MA, et al. Vaginal progesterone vs intramuscular 17 α -hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singleton gestations: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. marzo de 2017;49(3):315-21.
5. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. Abril de 2016;21(2):68-73.
6. Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong CY, Howson CP, Cairns-Smith S, et al. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *The Lancet*. 19 de enero de 2013;381(9862):223-34.
7. Gutiérrez Ramos M. Manejo actual de la rotura prematura de membranas en embarazos pretérmino. *Rev. Perú Ginecol Obstet*. julio de 2018;64(3):405-14.
8. Di Renzo GC, Tosto V, Giardina I. The biological basis and prevention of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. octubre de 2018; 52:13-22.

9. BOLETÍN EPIDEMIOLÓGICO DEL PERÚ Semana Epidemiológica (del 10 al 16 de noviembre) VOLUMEN 28 - SE 46 - citado 13 de marzo de 2021.
10. Gyamfi-Bannerman C, Ananth CV. Trends in spontaneous and indicated preterm delivery among singleton gestations in the United States, 2005-2012. *Obstet Gynecol.* diciembre de 2014;124(6):1069-74.
11. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science.* 15 de Agosto de 2014;345(6198):760-5.
12. Phillips C, Velji Z, Hanly C, Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 5 de Julio de 2017 [citado 9 de marzo de 2021];7(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5734267/>
13. Koullali B, Oudijk MA, Nijman T A. J, Mol BWJ, Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* Abril de 2016;21(2):80-8.
14. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol.* octubre de 2012;120(4):964-73.
15. Daskalakis G, Goya M, Pergialiotis V, Cabero L, Kyvernitakis I, Antsaklis A, et al. Prevention of spontaneous preterm birth. *Arch Gynecol Obstet.* mayo de 2019;299(5):1261-73.
16. da Fonseca EB, Damião R, Moreira DA. Preterm birth prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 1 de noviembre de 2020;69:40-9.
17. Norman JE. Progesterone and preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* Julio de 2020;150(1):24-30.
18. Sykes L, Bennett PR. Efficacy of progesterone for prevention of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* octubre de 2018; 52:126-36.
19. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Prevention of Preterm Delivery with 17-Hydroxyprogesterone Caproate: Pharmacologic Considerations. *Semin Perinatol.* December de 2014;38(8):516-22.
20. Warren MP. Vaginal progesterone and the vaginal first-pass effect. *Climacteric J Int Menopause Soc.* Agosto de 2018;21(4):355-7.
21. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet Lond Engl.* 2008;371(9606):75-84.

22. Zavala-García A, Ortiz-Reyes H, Salomon-Kuri J, Padilla-Amigo C, Preciado Ruiz R, Zavala-García A, et al. Periodo intergenésico: Revisión de la literatura. Rev Chil Obstet Ginecol. febrero de 2018;83(1):52-61.
23. Menon R, Richardson LS. Preterm Prelabor Rupture of the Membranes: A Disease of the Fetal Membranes. Semin Perinatol. noviembre de 2017;41(7):409-19.

12. ANEXOS

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo.....
..... identificada con
DNI.....luego de haber sido debidamente informado sobre los
riesgos y beneficios en relación al tratamiento sobre la prevención de la
recurrencia del parto prematuro que voy a recibir, doy mi consentimiento para
participar en el presente trabajo de investigación: EFECTIVIDAD DE LA 17 ALFA
- HIDROXIPROGESTERONA CAPROATO INTRAMUSCULAR COMPARADA
CON LA PROGESTERONA VIA VAGINAL PARA LA PREVENCIÓN DE
RECURRENCIA DE PARTO PREMATURO a realizarse en el Hospital Víctor
Lazarte Echegaray.

Trujillo,

Firma

ANEXO 2

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombres y Apellidos:

Historia Clínica:

Edad materna	
Edad gestacional	
Ruptura prematura de membranas:	SI NO
Periodo Intergenésico	Corto Adecuado Largo
Progesterona vaginal 200 mg por día NO	SI NO
17 a - hidroxiprogesterona caproato 250 mg intramuscular	SI NO
Parto prematuro	SI NO