

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**Proyecto de Investigación para obtener el Título de Especialista en
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

Modalidad: Residencia Médico

TÍTULO:

**EFICACIA DE LA ASPIRINA A DOSIS BAJA SOBRE LA
PREVENCIÓN DEL PARTO PRETERMINO
ESPONTÁNEO EN GESTANTES NULÍPARAS**

AUTOR:

MC. SINTHIA PINEDO HIDALGO

ASESOR:

Dr. JORGE PADILLA MOSQUERA

2018

I. DATOS GENERALES

1. TITULO

Eficacia de la aspirina a dosis baja sobre la prevencion del parto pre término espontáneo en gestantes nulíparas.

2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Salud materna

3. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO

Dirección de Segunda Especialidad, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina

4. EQUIPO INVESTIGADOR

AUTOR:

SINTHIA PINEDO HIDALGO

Residente de 3er año de Ginecología y Obstetricia de la Unidad de Segunda Especialización de la Universidad Privada Antenor Orrego.

ASESOR

Dr. JORGE PADILLA MOSQUERA

5. INSTITUCION DONDE SE DESARROLLARÁ EL PROYECTO

Provincia de Moyobamba, San Martín: Hospital II-1 Moyobamba.

6. DURACIÓN TOTAL DEL PROYECTO

Fechas de Inicio: 01 de enero del 2019

Fecha de Término: 30 de diciembre del 2020

24 meses

RESUMEN:

El parto pretérmino continúa siendo uno de los problemas clínicos más importantes de la obstetricia moderna, asociado con mortalidad perinatal, morbilidad neonatal severa y con discapacidad infantil moderada a severa, por lo que existen estudios realizados en los que se han ensayado el uso de diferentes estrategias tanto quirúrgicas como hormonales para su prevención, sin embargo, no han sido alentadores; por otro lado se han reportado estudios en el que han evaluado el uso de aspirina a dosis bajas; siendo esta la razón de nuestra investigación, por lo que se planteó realizar un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en paralelo. Nuestra población que se estudiara está constituida por las gestantes nulíparas que se atiendan en el Hospital de Moyobamba durante el periodo entre enero del 2019 a diciembre del 2020, que sean mayores de 18 años, que tengan embarazo único entre 8 y 16 semanas de gestación, mujeres con antecedentes parto pretérmino espontáneo en un embarazo anterior y que hayan firmado el consentimiento informado.

El estudio de la aspirina a dosis bajas es que nos va a poder permitir que se puedan realizar protocolos estandarizados para prevención de parto pretérminos y de este modo darle uso en todos los hospitales de nuestro país, siendo además un medicamento accesible y de bajo costo.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

2.1 Planteamiento del problema

El parto pretérmino representa un problema de salud en el campo de la obstetricia generando complicaciones en el recién nacido e incluso la muerte, dejando muchas veces secuelas infantiles moderadas a severas. Su incidencia oscila entre el 5% (algunos países de Europa) y 18% (algunos países de África). Sin embargo, y a pesar de los recientes avances en obstetricia, en los últimos 20 años, solo tres de 65 países han reportado disminución en la incidencia del parto pretérmino, los demás siguen con la misma tendencia. En el Instituto Nacional Materno Perinatal, centro de referencia de la patología obstétrica en Perú, la tasa de partos pretérminos se mantiene entre 8 y 10 % en los últimos 8 años (2010-2018) (1), cifra que se mantiene entre este rango, incidencia que se corresponde en nuestro Hospital donde el parto pretérmino es un tema preocupante por las limitaciones de infraestructura, equipos necesarios en su cuidado, de allí la importancia de poder intervenir y minimizar su incidencia; existe además estudios realizados con el uso de aspirina a dosis bajas (100 mg) y su asociación con la disminución sustancial del parto pretérmino espontáneo < 34 semanas en mujeres nulíparas sanas sin comorbilidades (2) y es por tal motivo que nos planteamos el siguiente problema:

¿Es la aspirina a dosis bajas eficaz en la prevención del parto pretérmino espontáneo en gestantes nulíparas en el Hospital II-1 de Moyobamba durante el periodo comprendido entre enero del 2019 a diciembre del 2020?

2.2 Antecedentes

Van Vilet E et al, en Holanda, se propusieron estudiar si los agentes antiplaquetarios reducen el riesgo de parto pre término espontáneo, realizaron una revisión sistemática y metaanálisis al respecto, utilizando algunos estudios evaluados para la prevención de preeclampsia, incluyeron 17 ensayos (28797 mujeres) que tuvieron información sobre el tipo de parto (espontáneo comparado con parto indicado). Las mujeres asignadas al tratamiento antiplaquetario en comparación con placebo o ningún tratamiento tuvieron un menor riesgo de parto prematuro espontáneo < 37 semanas (RR = 0,93, IC 95%: 0,86 a 0,996) y < 34 semanas de gestación (RR = 0,86; IC 95%: 0,76 a 0,99). El RR de tener un parto pre término espontáneo < 37 semanas de gestación fue de 0,83 (IC 95%: 0,73 a 0,95) para las mujeres que habían tenido un embarazo previo y de 0,98 (IC 95%: 0,89 a 1,09) para las mujeres en su primer embarazo. El efecto del tratamiento fue estable en todos los otros subgrupos preespecificados (2).

Ayala D et al, en España, realizaron un ECA, doble ciego, controlado con placebo, de cronoterapia en 350 mujeres embarazadas de alto riesgo (183 nulíparas), $30,7 \pm 5,3$ años y $13,5 \pm 1,4$ semanas de gestación en el tiempo de reclutamiento. Las mujeres fueron asignadas al azar a uno de los seis grupos, definidos según el tratamiento (placebo o AAS, 100 mg / día) y el momento del tratamiento: al despertar, 8 h después del despertar o al acostarse. La intervención comenzó a las 12-16 semanas de gestación y continuó hasta el parto. Las mujeres que ingirieron ASA en dosis bajas, en comparación con el placebo, evidenciaron una relación de riesgo (HR) significativamente más baja de complicaciones graves, como preeclampsia, parto pre término, retardo del crecimiento intrauterino y muerte fetal (HR: 0.35, IC 95%: 0.22-0.56; $p < 0.001$). El HR de las variables de resultado individuales, es decir, la preeclampsia, el parto prematuro, el IUGR y la hipertensión gestacional, también fueron significativamente más bajas con el AAS en comparación con el placebo ($p < 0,041$). Los resultados indican que (i) 100 mg/día de ASA debe ser la dosis

mínima recomendada para la prevención de complicaciones en el embarazo; (ii) la ingesta de ASA en dosis bajas debe comenzar a ≤ 16 semanas de gestación; y (iii) la ASA de dosis baja ingerida a la hora de acostarse, pero no al despertarse, regula significativamente la PA ambulatoria y reduce la incidencia de preeclampsia, hipertensión gestacional, parto prematuro y RCIU (3).

Andrikopoulou M et al, en USA, determinaron si la aspirina a bajas dosis reduce la tasa de parto pretérmino espontáneo en mujeres nulíparas sin comorbilidades médicas, para cumplir con su objetivo realizaron un análisis secundario de una base de datos de un estudio previo, de 2543 mujeres incluidas, 1262 (49.6%) recibieron aspirina en dosis bajas y 1281 (50.4%) placebo. Las variables basales fueron similares entre los grupos, excepto para el estado civil. La tasa de parto pretérmino espontáneo < 34 semanas fue del 1,03% (n = 13) y del 2,34% (n = 30) en el grupo de aspirina en dosis bajas y placebo, respectivamente (OR, 0,43, IC 95%, 0,26-0,84). Además, la tasa de parto pretérmino espontáneo < 37 semanas fue de 6.58% (n = 83) en el grupo de aspirina de dosis baja y 7.03% (n = 90) en el grupo de placebo (OR, 0.97, IC 95%, 0.71 -1.33), y la tasa de nacimientos pretérminos en general < 37 semanas fue 7.84% (n = 99) en el grupo de aspirina de dosis baja y 8.2% (n = 105) en el grupo de placebo (OR, 0.97, IC 95%, 0,72-1,31), concluyendo que la aspirina en dosis bajas se asocia con una disminución sustancial del parto prtérmino espontáneo < 34 semanas en mujeres nulíparas sanas sin comorbilidades (4).

Silver R et al, en USA, evaluaron la asociación entre aspirina a bajas dosis iniciado antes del embarazo y el riesgo de parto pre término, para lo cual realizaron un analisis secundario de los efectos de la aspirina sobre el embarazo, en la que participaron mujeres con antecedentes de pérdida de embarazo (estrato original: una pérdida de menos de 20 semanas de gestación durante el año anterior; estrato ampliado: una o dos pérdidas sin restricciones en el tiempo o la edad gestacional de las pérdidas), se asignaron al azar a una dosis baja diaria de aspirina (81 mg, n = 615) y ácido fólico o ácido fólico solo (placebo; n = 613),

encontrando que las tasas de partos pre término fueron 4,1% (22/535 de aspirina en dosis bajas) y del 5,7% (31/543 placebo) (RR = 0,72, IC 95%: 0,42-1,23); las tasas de partos pre términos espontáneos fueron 1.1% (6/535 aspirina en dosis bajas) y 2.2% (12/543 placebo) (RR = 0.51, IC 95%: 0.19-1.34); las tasas de partos pre término indicadas médicamente fueron 2,6% (14/535 aspirina en dosis bajas) y 2,9% (16/543 placebo) (RR = 0,89; IC 95%: 0,44-1,80). En los embarazos confirmados en el estrato original, el parto pre término ocurrió en el 3.8% y el 9.7% de los grupos de dosis bajas de aspirina y placebo, respectivamente (RR = 0.39, IC 95%: 0.16-0.94) (5).

2.3 Justificación

El parto pre término es un problema intrahospitalario y de salud pública que está asociada a morbilidad y mortalidad perinatal con incidencias muy variables; existen estudios realizados en los que se han ensayado el uso de diferentes estrategias tanto quirúrgicas como hormonales para su prevención, sin embargo, no han sido alentadores; por otro lado se han reportado estudios en el que han evaluado el uso de aspirina a dosis bajas antes del embarazo o durante el embarazo pero como estrategias para prevenir preeclampsia; eso quiere decir que estudios en el que se planteen realizar el uso de aspirina a dosis bajas en pacientes con alto riesgo de parto pre término espontáneo no se han realizado, es más, se recomienda evaluarlo; hallazgos como análisis de subgrupos dentro de otros ensayos clínicos muestran resultados alentadores y si demostramos que disminuye la incidencia de parto pre término espontáneo, podría implementarse una intervención costo efectiva.

Intervenir en la disminución de la incidencia del parto pre término espontáneo es un tema relevante por el impacto social, familiar que conlleva; así mismo al ser un medicamento accesible y barato que pueda demostrar su eficacia en la prevención de esta condición las autoridades de la salud podrán tomar decisiones costoefectivas. Estas razones y evidencia motiva la presente investigación.

2.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo General

Evaluar si la aspirina a dosis bajas es eficaz en la prevención del parto pretérmino espontáneo en gestantes nulíparas en el Hospital II-1 de Moyobamba durante el periodo comprendido entre enero del 2019 a diciembre del 2020.

1.4.2 Objetivos Específicos

- Determinar la incidencia de parto pretérmino espontáneo en gestantes nulíparas que recibieron aspirina a dosis bajas.
- Determinar la incidencia de parto pretérmino espontáneo en gestantes nulíparas que recibieron placebo.
- Comparar la incidencia de parto pretérmino espontáneo en gestantes nulíparas que recibieron aspirina a dosis bajas y placebo.

2.5 Marco teórico

El parto pre término es considerado una pandemia con una incidencia mundial de 15 millones por año; aunque, las tasas de nacimientos prematuros en los Estados Unidos han disminuido en la última década, casi 1 de cada 10 bebés todavía nace prematuro (6,7). Se han estimado tasas que van desde aproximadamente el 5% en algunos países europeos, hasta el 18% en algunos países africanos. La mayoría de estos PPT ocurren en los países de ingresos bajos y medios, representan la mayoría de los PPT del mundo, el 60% de estos se producen en países del África subsahariana o del sur de Asia (8).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el parto pre término (PPT) como los nacimientos antes de las 37 semanas completas de gestación, o menos de 259 días desde la primera fecha del último período menstrual de una mujer

(9), y constituye un factor importante de la mortalidad y morbilidad neonatal, y tiene consecuencias adversas a largo plazo para la salud del niño.

Los sistemas de clasificación comunes de prematuros incluyen subgrupos en función a la edad gestacional (como extremadamente prematuro, muy prematuro, prematuro moderado y prematuro tardío), modo de PPT (espontáneo versus iniciado por el médico), etiología o vías fisiopatológicas (10–12). El PPT puede ser espontáneo (debido al PPT espontáneo y / o ruptura prematura de membranas antes del parto) o iniciada por el médico (por cesárea o por inducción del parto) (13,14). El 70 a 80% de los partos pre términos son espontáneos: debido al trabajo de parto pre término (40 a 50%) o ruptura prematura de membranas (20 a 30%); el 20 a 30% restante del PPT es iatrogénico, es decir, está asociado a problemas maternos o fetales que ponen en peligro la salud de la madre o el feto (p. ej., pre eclampsia, placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta, restricción del crecimiento fetal, gestación múltiple) (13,15,16). Las complicaciones del embarazo pueden llevar a partos pre términos tanto espontáneos como iniciados por el médico.

Se ha demostrado muchos factores de riesgo asociados al PPT, dentro de ellos tenemos factores sociodemográficos, nutricionales, médicos, obstétricos y ambientales (17); de todos ellos el antecedente de PPT espontáneo representa el principal factor de riesgo de recurrencia, y las recurrencias suelen ocurrir en la misma edad gestacional (18–20); con tasas de recurrencia que van del 20 al 60%, en contraste, las mujeres con un parto previo a término completo y sin antecedentes de PPT espontáneo tienen solo una tasa de 5 a 7%; los PPT espontáneos recurrentes afectan a más de 2.5 millones de embarazos cada año (21–23).

Actualmente, la estrategia más utilizada para prevenir el PPT espontáneo recurrente es la administración de progestágenos, ya sea progesterona natural, o 17 alfa-hidroxiprogestero, sin embargo hay estudios primarios y secundarios

que encuentran resultados beneficios en la salud infantil, mostrando reducciones del PPT desde el 55% al 36% (24,25); sin embargo otros estudios mostraron que la progesterona vaginal no se asoció con un riesgo reducido de PPT o resultados adversos neonatales combinados (26). Esto demuestra que los hallazgos son controversiales, es decir, a pesar del uso de progestágenos, al menos un tercio de las mujeres tendrá un PPT espontáneo recurrente, lo que sugiere que múltiples mecanismos subyacentes contribuyen a su patogénesis.

Se ha planteado que el uso de la aspirina a bajas dosis podría tener un efecto beneficioso en reducir la incidencia de PPT, existe un posible mecanismo subyacente similar, las medidas preventivas para la enfermedad placentaria isquémica también podrían ser efectivas para prevenir el PPT espontáneo recurrente. La intervención más exitosa en la prevención de la pre eclampsia recurrente es el ácido acetilsalicílico de dosis baja (aspirina o AAS) (27). La aspirina actúa como un inhibidor de la agregación de trombocitos y reduce la síntesis de prostaglandina mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa, lo que tiene un efecto antiinflamatorio (28,29). Un meta análisis reciente mostró una reducción de la pre eclampsia con un RR 0.47 (0.34-0.65) si la aspirina se iniciaba antes de las 16 semanas de gestación (30), adicionalmente, también se observó una reducción marcada en el total de PPT con un RR de 0.22 (0.0–0.49). Esta reducción en el PPT no pudo explicarse por completo por los médicos por razones médicas, lo que sugiere también una disminución en los PPT espontáneos asociados con el uso de aspirina (2).

2.6 Hipótesis

La aspirina a dosis bajas si es eficaz en la prevencion del parto pretérmino espontáneo en gestantes nulíparas en el Hospital II-1 de Moyobamba durante el periodo comprendido entre enero del 2019 a diciembre del 2020.

2.7 Metodología

Población Diana o Universo

Estará constituida por las gestantes que se atiendan en el Hospital de Moyobamba durante el periodo entre enero del 2019 a diciembre del 2020.

Población de Estudio

Estará constituida por las gestantes que se atiendan en el Hospital de Moyobamba durante el periodo de enero del 2019 a diciembre del 2020 y que cumplan los criterios de selección:

Criterios de selección:

Criterios de Inclusión:

1. Gestantes mayores de 18 años
2. Embarazo único entre 8 y 16 semanas de gestación
3. Mujeres con antecedentes parto pre término espontáneo en un embarazo anterior
4. Consentimiento informado.

Criterios de Exclusión.

1. Pérdidas en el seguimiento.
2. Mujeres con partos pre término previamente indicados por razones maternas como preeclampsia o síndrome de HELLP o por razones fetales como RCIU
3. Otras indicaciones para el uso de aspirina, trombocitopenia / trombocitopatía.
4. Malformaciones fetales mayores en el embarazo actual.

Muestra

Unidad de Análisis:

Cada gestante que se atiendan en el Hospital de Moyobamba durante el periodo de enero del 2019 a diciembre del 2020 y que cumplan los criterios de selección.

Unidad de Muestreo:

En este caso es lo mismo que la unidad de análisis.

Tamaño muestral:

El tamaño de la muestra fue calculada por la fórmula estadística que compara 2 grupos de estudio.

$$n = \frac{\left[z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

Donde:

n: Número de expuestos

m: Número de no expuestos

c= 1 Número de no expuestos por expuestos

$Z_{1-\alpha/2} = 1.96$ Valor normal con 5% de error tipo I

$Z_{1-\beta} = 0.842$ valor normal con 20% de error tipo II

$p_1 = 9,7\%$ de incidencia de parto pre término en grupo con placebo (5)

$p_2 = 3,8\%$ de incidencia de parto pre término en grupo con aspirina (5)

Remplazando datos se obtiene:

$N = 279,61$

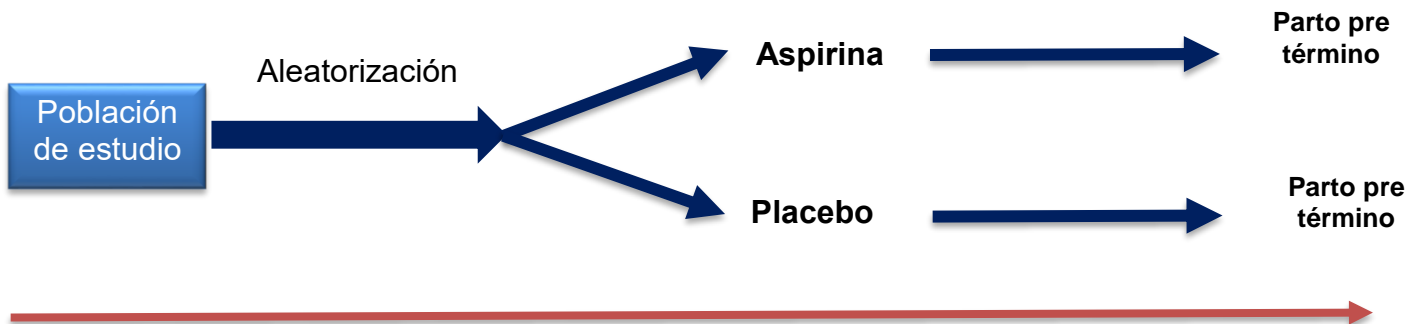
Siendo los valores de $p_1 = 9,7\%$ y $p_2 = 3,8\%$ las incidencias de parto pre término espontáneo en las mujeres que recibieron placebo y dosis bajas de aspirina, datos obtenidos del estudio realizado por **Silver R et al (5)**.

Grupo 1 : 280 gestantes que recibirá aspirina a bajas dosis

Grupo 2 : 280 gestantes que recibirá placebo.

Diseño específico:

Se realizará un ECA, doble ciego, controlado con placebo, en paralelo.



Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICION	INDICE	INDICADOR
Dependiente				
Parto pre término esp.	Cualitativa	Nominal	HC	Si / No
Independiente				
Grupo de estudio	Cualitativa	Nominal	HC	Aspirina / placebo
Covariables				
Edad	Numérica – discontinua	De razón	HC	años
Paridad	Numérica – discontinua	De razón	HC	hijos
IMC pregestacional	Numérica – continua	De razón	HC	kg/m ²
EG reclutamiento	Numérica – discontinua	De razón	HC	semana
EG parto	Numérica – discontinua	De razón	HC	semana
Eclampsia	Cualitativa	Nominal	HC	Si / No
Tipo de parto	Cualitativa	Nominal	HC	Vaginal / Cesarea
VPSP vaginal	Numérica – discontinua	De razón	HC	cc
VPSP cesárea	Numérica – discontinua	De razón	HC	cc
Apgar al minuto	Numérica – discontinua	De razón	HC	score
Apgar 5 minutos	Numérica – discontinua	De razón	HC	score

VPSP = volumen de pérdida sanguínea en el parto

Definiciones operacionales

Parto pre término espontáneo:

El parto pre término espontáneo es definido como aquel parto que sucede después de las contracciones espontáneas con membranas intactas o el parto después de la ruptura espontánea de las membranas y que se encuentre entre las 22 y 36 semanas de gestación (31).

Aspirina a dosis bajas:

Se refiere al uso de una dosis por debajo de 100 mg, para el presente estudio se utilizará una dosis de 80 mg diaria (32).

Procedimiento de recolección de datos

Ingresarán en el estudio todas las gestantes que acudan al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Moyobamba durante el periodo comprendido entre enero del 2019 a diciembre del 2020 y que cumplan los criterios de selección; se solicitará la autorización al Director del Hospital y luego se procederá de la siguiente manera:

1. Se seleccionará por muestreo aleatorio simple las pacientes pertenecientes a cada uno de los grupos de estudio: Grupo I (Aspirina) y Grupo II (Placebo).
2. Para las pacientes que recibirán aspirina, la dosis baja será 80 mg, tanto las pacientes del grupo I y II tomarán una tableta al día, preferiblemente tomadas por la noche. La administración se iniciará entre las 8 y 16 semanas de gestación y se continuará hasta las 36 semanas de gestación o hasta el parto, lo que ocurra primero.
3. Los médicos del servicio si creen necesario implementar otras medidas preventivas, como la administración de progesterona, cerclaje o pesario, se proporcionarán de acuerdo con los protocolos establecidos para la prevención del parto pre término.
4. Se obtendrán datos obstétricos y perinatales antes del parto, durante el parto y después del parto hasta el alta hospitalaria.
5. Los datos se irán colocando en una hoja de recolección de datos por cada paciente y así hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio (Ver anexo 1).
6. Una vez que se tenga todas las hojas de recolección de datos llenas se procederá a elaborar la base de datos respectiva con la finalidad de proceder a realizar el análisis correspondiente.

Métodos de análisis de datos

El registro de datos que se haya obtenido y colocado en las hojas de recolección serán procesados utilizando el paquete estadístico SPSS 25 los que luego serán presentados en cuadros de entrada doble, y si corresponde se elaborarán gráficos de relevancia.

Estadística Descriptiva:

Se obtendrán datos de distribución de frecuencias de las variables cualitativas y en relación a las variables cuantitativas los promedios con sus respectivas desviaciones estandar.

Estadística Analítica

En el análisis estadístico se hará uso de la prueba Chi Cuadrado (X^2) para variables cualitativas y t de student para las variables cuantitativas; las asociaciones serán consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0.05$) Como medida de asociación se calculará el RR con su respectivo IC 95%.

Consideraciones éticas

La presente investigación se adhiere a las normas de la Declaración de Helsinki II, así mismo será evaluada y contará con la autorización del Comité de Investigación y Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego.

La información obtenida durante la investigación será de uso exclusivo del personal investigador, manteniéndose en confidencialidad los datos obtenidos al momento de mostrar los resultados obtenidos. Se solicitará consentimiento informado siguiendo las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres humanos (33,34). Seguiremos los artículos 6, 7, 21 y 23 de la declaración de Helsinki; dado que el estudio será realizado en el Perú, seguiremos las recomendaciones dadas por el Instituto Nacional de Salud y del código de ética y deontología del colegio médico.

2.8 BIBLIOGRAFÍA

1. Huertas Tacchino E. Parto pretérmino: causas y medidas de prevención. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2018;64(3):399-404.
2. van Vliet EOG, Askie LA, Mol BWJ, Oudijk MA. Antiplatelet Agents and the Prevention of Spontaneous Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2017;129(2):327-36.
3. Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int.* 2013;30(1-2):260-79.
4. Andrikopoulou M, Purisch SE, Handal-Orefice R, Gyamfi-Bannerman C. Low-dose aspirin is associated with reduced spontaneous preterm birth in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(4):399.e1-399.e6.
5. Silver RM, Ahrens K, Wong LF, Perkins NJ, Galai N, Lesher LL, et al. Low-dose aspirin and preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2015;125(4):876-84.
6. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol.* 2017;41(7):387-91.
7. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller A-B, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 26 de abril de 2018;
8. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet Lond Engl.* 2012;379(9832):2162-72.
9. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977;56(3):247-53.
10. Kramer MS, Papageorgiou A, Culhane J, Bhutta Z, Goldenberg RL,

- Gravett M, et al. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):108-12.
11. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M, et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):113-8.
 12. Villar J, Papageorghiou AT, Knight HE, Gravett MG, Iams J, Waller SA, et al. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):119-23.
 13. Souza RT, Cecatti JG, Passini R, Tedesco RP, Lajos GJ, Nomura ML, et al. The Burden of Provider-Initiated Preterm Birth and Associated Factors: Evidence from the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP). *PLoS ONE* [Internet]. 5 de febrero de 2016 [citado 5 de noviembre de 2018];11(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4743970/>
 14. Passini R, Cecatti JG, Lajos GJ, Tedesco RP, Nomura ML, Dias TZ, et al. Brazilian multicentre study on preterm birth (EMIP): prevalence and factors associated with spontaneous preterm birth. *PloS One.* 2014;9(10):e109069.
 15. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet Lond Engl.* 2008;371(9606):75-84.
 16. Henderson JJ, McWilliam OA, Newnham JP, Pennell CE. Preterm birth aetiology 2004-2008. Maternal factors associated with three phenotypes: spontaneous preterm labour, preterm pre-labour rupture of membranes and medically indicated preterm birth. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2012;25(6):642-7.
 17. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med.* 2010;362(6):529-35.
 18. Esplin MS, O'Brien E, Fraser A, Kerber RA, Clark E, Simonsen SE, et al. Estimating recurrence of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2008;112(3):516-23.

19. Bhattacharya S, Raja EA, Mirazo ER, Campbell DM, Lee AJ, Norman JE, et al. Inherited predisposition to spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2010;115(6):1125-33.
20. Strauss JF, Romero R, Gomez-Lopez N, Haymond-Thornburg H, Modi BP, Teves ME, et al. Spontaneous preterm birth: advances toward the discovery of genetic predisposition. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):294-314.e2.
21. Edlow AG, Srinivas SK, Elovitz MA. Second-trimester loss and subsequent pregnancy outcomes: What is the real risk? *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(6):581.e1-6.
22. Makhlof MA, Clifton RG, Roberts JM, Myatt L, Hauth JC, Leveno KJ, et al. Adverse Pregnancy Outcomes Among Women with Prior Spontaneous or Induced Abortions. *Am J Perinatol.* 2014;31(9):765-72.
23. Levine LD, Bogner HR, Hirshberg A, Elovitz MA, Sammel MD, Srinivas SK. Term induction of labor and subsequent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(4):354.e1-354.e8.
24. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD004947.
25. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2379-85.
26. Norman JE, Marlow N, Messow C-M, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet Lond Engl.* 2016;387(10033):2106-16.
27. Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy - ACOG [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Low-Dose-Aspirin-Use-During->

Pregnancy?IsMobileSet=false

28. Patrignani P, Patrono C. Aspirin, platelet inhibition and cancer prevention. *Platelets*. 2018;1-7.
29. Fantasia HC. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Preeclampsia. *Nurs Womens Health*. 2018;22(1):87-92.
30. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2 Pt 1):402-14.
31. Manuck TA, Esplin MS, Biggio J, Bukowski R, Parry S, Zhang H, et al. The Phenotype of Spontaneous Preterm Birth: Application of a Clinical Phenotyping Tool. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(4):487.e1-487.e11.
32. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. *Drugs*. 2017;77(17):1819-31.
33. WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. [citado 11 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
34. General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent*. 2014;81(3):14-8.

2.9 CRONOGRAMA

Este estudio constará de las siguientes etapas:

1. Revisión bibliográfica.
2. Elaboración del proyecto.
3. Captación de datos.
4. Procesamiento y análisis de datos.
5. Elaboración del informe final.

DIAGRAMA DE GANT

FASES	2019						2020						RESPONSABLE
	E-F	M-A	M-J	J-A	S-O	N-D	E-F	M-A	M-J	J-A	S-O	N-D	
REVISION BIBLIOGRAFICA	■												Autor
ELABORACION DEL PROYECTO	■												Autor, Asesor
CAPTACION DE DATOS		■										Autor	
PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS												■	Autor, estadístico
ELABORACION DEL INFORME FINAL												■	Autor, Asesor

2.10 PRESUPUESTO

Naturaleza del Gasto	Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total
2.3.1 Bienes				Nuevos Soles
5.12	Papel Bond A4	01 millar	0.01	100.00
5.12	Lapiceros	5	2.00	10.00
5.12	Resaltadores	03	10.00	30.00
5.12	Correctores	03	7.00	21.00
5.12	CD	10	3.00	30.00
5.12	Archivadores	10	3.00	30.00
5.12	Perforador	1	4.00	4.00
5.12	Grapas	1 paquete	5.00	5.00
2.3.2 Servicios				
2.23	INTERNET	100	2.00	200.00
1.11	Movilidad	200	1.00	200.00
2.44	Empastados	10	12	120.00
2.44	Fotocopias	300	0.10	30.00
7.12	Asesoría por Estadístico	2	250	500.00
2.44	Tipeado	70	0.50	100.00
2.44	Impresiones	300	0.30	100.00
			TOTAL	1430.00

ANEXOS

ANEXO 1

EFICACIA DE LA ASPIRINA A DOSIS BAJA SOBRE LA PREVENCIÓN DEL PARTO PRE TÉRMINO ESPONTÁNEO EN GESTANTES NULÍPARAS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Grupo I ()

Grupo II ()

Fecha..... N°.....

01. Edad: años

02. Paridad: hijos

03. Peso: kg

04. Talla: cm

05. IMC:

06. Edad gestacional al momento del reclutamiento: semanas

07. Edad gestacional al momento del parto: semanas

08. Tipo de parto: (vaginal) (cesarea)

09. Volumen de pérdida sanguínea durante el parto vaginal: cc

10. Volumen de pérdida sanguínea durante el parto por cesárea: cc

11. Apgar al minuto:

12. Apgar a los 5 minutos: