

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**Proyecto de Investigación para optar el Título de médico especialista en
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

Modalidad: Residencia Médico

TITULO:

***“Eficacia profiláctica de la progesterona para el parto
pretérmino espontáneo en gestantes”***

AUTOR:

CYNTHIA ESTEFANIE GALLARDO RODRIGUEZ

2019

Índice

Índice.....	1
I. PRESENTACIÓN GENERAL.....	2
1. TITULO DEL PROYECTO.....	2
2. AUTORA.....	2
3. AREA DE INVESTIGACION.....	2
4. LINEA DE INVESTIGACION.....	2
5. INSTITUCION Y LUGAR DONDE SE DESARROLLE EL PROYECTO.....	2
6. FECHA DE INICIO Y TERMINO.....	2
II. PLAN DE INVESTIGACIÓN.....	3
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
1.1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA.....	4
1.2. JUSTIFICACION DEL PROYECTO.....	6
1.3. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS.....	7
1.4. MARCO TEÓRICO.....	7
1.5. HIPÓTESIS.....	9
1.6. METODOLOGÍA.....	9
1.6.1. POBLACION.....	9
1.6.2. MUESTRA.....	9
1.6.4. VARIABLES.....	11
1.6.5. PROCEDIMIENTOS.....	12
1.6.6. PROCESAMIENTO Y ANALISIS ESTADISTICO.....	13
1.7. BIBLIOGRAFIA.....	13
ANEXOS.....	19

PROYECTO DE INVESTIGACION

I. PRESENTACIÓN GENERAL

1. TITULO DEL PROYECTO

Eficacia profiláctica de la progesterona para el parto pretérmino espontaneo en gestantes”

2. AUTORA

Cynthia Estefanie Gallardo Rodríguez
Facultad de Ciencias Médicas
Escuela de Medicina
DNI: 43129988
Celular: 989052681

3. AREA DE INVESTIGACION

Ginecología y Obstetricia

4. LINEA DE INVESTIGACION

Patología Obstétrica

5. INSTITUCION Y LUGAR DONDE SE DESARROLLE EL PROYECTO

Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Essalud, La Libertad

6. FECHA DE INICIO Y TERMINO

Fecha de inicio: 01/07/19
Fecha de término: 30/06/20

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

RESUMEN

El siguiente estudio experimental, prospectivo, aleatorizado y longitudinal tiene como objetivo determinar la eficacia profiláctica de la progesterona en el parto pretérmino, para lo cual se estudiarán a 252 gestantes de alto riesgo obstétrico atendidas en consultorio de alto riesgo entre julio del 2019 y junio del 2020: 126 gestantes recibirán progesterona en ovulo y 126 gestantes recibirán placebo desde las 24 semanas hasta las 34 semanas, con la finalidad de observar cuál de los grupos es eficaz en evitar el trabajo de parto pretérmino. Los datos se analizarán mediante el software SPSS-IBM versión 24 para el análisis.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El parto pretérmino es un grave problema de salud tanto en países desarrollados como en subdesarrollados; la incidencia de parto pretérmino es globalmente 11.1%, variando entre 5% y 15% ¹; es 12% en EE. UU y 9.5% en Perú ².

Entre los factores de riesgo del parto pretérmino están presentes el parto pretérmino previo, el antecedente de rotura prematura de membranas, aborto tardío, la presencia de gestación gemelar o múltiple, hidramnios, preeclampsia, infecciones de las vías urinarias y de transmisión sexual, conización cervical, malformación uterina, edad materna avanzada, tabaquismo, alcoholismo y uso de sustancias tóxicas, estrés psicológico y físico ³, y actualmente, la gestación obtenida por técnicas de reproducción asistida ⁴. Entre las causas que predominan, se encuentran los antecedentes maternos, factores uterinos e infecciones ⁵.

El parto pretérmino no solo es la causa principal de la morbilidad y mortalidad perinatal, y la causa más frecuente de hospitalización prenatal, sino también conlleva un elevado costo sanitario, económico y social ². Además, si el recién nacido prematuro no muere, el cuidado intensivo neonatal moderno permite mejorar la supervivencia, dejando como secuela incapacidades en los que sobrevivieron, 25 a 50% de daño neurológico a largo plazo ².

Hay mayor riesgo de parto si existe antecedente de parto pretérmino en gestación anterior entre las 16 y 34 semanas y/o longitud cervical <25 mm o ha habido traumatismo cervical ⁶.

Los tratamientos no farmacológicos; no han sido corroborados por la evidencia e incluyen la hidratación, el reposo en cama, la abstención de relaciones sexuales.

El uso de progesterona parece reducir el riesgo de parto prematuro en alrededor de un tercio de las mujeres que tienen como antecedente un parto prematuro espontáneo y en mujeres con un cuello uterino corto en el examen de ultrasonido en el embarazo actual ⁷.

La progesterona natural o micronizada se administra típicamente por vía vaginal. La ventaja de la progesterona vaginal es su alta biodisponibilidad uterina. Las dosis de 90 a 400 mg han sido efectivas, comenzando tan pronto como a las 18 semanas de gestación ⁸.

Y, en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray se han registrado alta incidencia de parto pretérmino, motivo por el cual algunos galenos, optan por administrar progesterona micronizada 100 mg vía vaginal y de esta manera reducir su incidencia.

PROBLEMA

¿Cuál es la eficacia profiláctica de la progesterona para el parto pretérmino espontáneo en gestantes?

1.1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Da Fonseca EB y col (2003), realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo diseñado para investigar el efecto de progesterona profiláctica en disminución de la tasa de nacimientos prematuros en una población de alto riesgo. El estudio incluyó 142 embarazos únicos de alto riesgo. Se administró diariamente progesterona (100 mg) o placebo por supositorio vaginal y todos los pacientes se sometieron a un monitoreo de la contracción uterina con un cardiotocógrafo externo una vez a la semana durante 60 min, entre las 24 y 34 semanas de gestación. Los grupos de progesterona (n=72) y placebo (n=70) se compararon en función de las características epidemiológicas, la frecuencia de la contracción uterina y la incidencia de partos prematuros. Dentro de los resultados la tasa de nacimientos prematuros fue del 21.1% (30/142). Se encontraron diferencias en la

actividad uterina entre los grupos de progesterona (23.6%) y placebo (54.3%) y en el parto prematuro entre la progesterona (13.8%) y el placebo (28.5%). Concluyéndose que la progesterona profiláctica vaginal redujo la frecuencia de las contracciones uterinas y la tasa de parto pretermino en gestaciones con alto riesgo de prematuridad⁹.

Jarde A y col (2018), Compararon los efectos relativo de diferentes tipos y vías de administración de progesterona, cerclaje y pesario de la prevención del parto prematuro en mujeres en riesgo en general y en poblaciones específicas; a través de una revisión sistemática actualizada y un metanálisis de la red hasta el 01 de enero del 2018; incluyendo 40 ensayos y obteniendo como resultado que en las mujeres con riesgo en general, la progesterona vaginal redujo el parto prematuro <34 semanas (43%) y <37 (51%). En mujeres con un parto prematuro previo, La progesterona vaginal redujo el parto prematuro <34 (29%) y < 37 semanas (43%). En mujeres con cuello uterino corto (<25 mm), la progesterona vaginal redujo el parto prematuro <34 semanas (45%). Concluyéndose que la progesterona vaginal fue la única intervención con efectividad, consistente para prevenir el parto prematuro en embarazos de riesgo único en general y en aquellos con un parto prematuro previo¹⁰.

Norman JE y col (2016), estudiaron la profilaxis de progesterona vaginal para el parto prematuro (el estudio OPPTIMUM), en 1842 gestantes entre el 2 de febrero del 2009 y el 12 de abril del 2013, donde realizaron un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de progesterona vaginal 200 mg diarios tomados de 22- 24 a 34 semanas de gestación, sobre el embarazo y los resultados infantiles en mujeres con riesgo de parto prematuro (debido a un parto espontaneo previo) a ≤34 semanas de gestación, o una longitud cervical ≤ 25 mm , o debido a una prueba de fibronectina fetal positiva combinada con otros factores de riesgo clínico para el parto prematuro. Se le asignó al azar a 1228 mujeres al grupo de placebo (n=610) y al grupo de progesterona (n=618). Encontrándose que la progesterona vaginal no se asoció con un riesgo reducido de parto prematuro o resultados adversos neonatales combinados, y no tuvo beneficios o daño a largo plazo en los resultados en niños de 2 años de edad¹¹.

Romero R y col (2018), realizaron un metaanálisis para determinar si la progesterona previene el parto pretermino y mejora los resultados perinatales en gestantes asintomáticas con una gestación simple y un cérvix corto a mitad del trimestre; mediante la búsqueda en MEDLINE,

EMBASE, LILACS, y CINAHL (desde su inicio hasta setiembre del 2017); base de datos Cochrane; bibliografías; y acta de conferencia para ensayos controlados aleatorios que comparen progesterona vs placebo , ningún tratamiento en mujeres con una gestación simple y un cérvix corto ≤ 25 mm; obteniéndose que la progesterona vaginal redujo significativamente el riesgo de parto prematuro < 33 semanas (62%). Por lo tanto, concluye que la progesterona vaginal disminuye el riesgo de parto prematuro y mejora los resultados perinatales en las gestaciones únicas con un cérvix corto ecográfico a mitad del trimestre, sin efectos deletéreos demostrables en el desarrollo neurológico infantil ¹².

Su LL y col (2014), realizaron una revisión sistemática con el objetivo de determinar si los de agentes progestacionales son efectivos como tratamiento o tratamiento complementario para gestantes con trabajo de parto pretermo amenazado o establecido con membranas intactas. Se incluyeron 8 estudios con 563 mujeres, pero con solo 7 estudios con 538 mujeres contribuyeron con datos para los análisis y se obtuvo que hay datos que sugieren que la administración de agentes progestacionales resulta en una reducción de los partos pretermino <37 semanas. El uso de un agente progestacional además parece que reduce la frecuencia de las contracciones uterinas, además prolonga la gestación y atenúa el acortamiento de la longitud del cérvix. Por lo tanto, los autores concluyen que no hay evidencias suficientes para abogar por los agentes progestacionales como un tocolítico para las mujeres que presentan un parto prematuro¹³.

1.2. JUSTIFICACION DEL PROYECTO

El parto pretérmino es un grave problema de salud pública, por ser el motivo principal de la morbilidad perinatal, y de demostrarse que la suplementación con progesterona como estrategia preventiva disminuye la incidencia de partos pretérmino, se propondrá al hospital establecer un protocolo de atención en la consulta de alto riesgo obstétrico, el cual debe de incluir la administración de progesterona en gestantes de riesgo, disminuye los partos pretérmino y la probable mortalidad, con una atención estandarizada en consultorio.

1.3. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

OBJETIVOS GENERALES

Determinar la eficacia profiláctica de la progesterona para el Parto pretérmino espontaneo en gestantes.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la incidencia de parto pretérmino espontaneo en gestantes que recibieron placebo
- Determinar la incidencia de parto pretérmino espontaneo en gestantes que recibieron progesterona.

1.4. MARCO TEÓRICO

El parto pretérmino se define como el parto antes de las 37 semanas de embarazo, puede o no estar precedido por un parto prematuro. El 68% de los partos pretermino son espontáneos: debido al parto prematuro (40 a 50%) o ruptura prematura de membranas (20 a 30%), muy raro la insuficiencia del cérvix. El 20 a 30% restante de partos pretérmino es iatrogénico, debido a complicaciones maternos o fetales¹⁴.

El parto pretérmino es relativamente común, a nivel mundial, la OMS en el 2005 registro 12.9 millones de partos pretérmino, alrededor de 11 millones (85%) en África y Asia; en América del Norte (excluido México) y Europa, se registró 0.5 millones, y en el Caribe y América Latina 0.9 millones ¹⁵.

En nuestro país la realidad es preocupante, pues en el INMP en un año, el 9% fueron pretermino y la tasa de mortalidad fue de 14.15% ¹⁶⁻¹⁷. Así mismo durante el año 2011, se reportaron 329 partos pretermino que corresponden al 7.28%¹⁸.

La progesterona contribuye al mantenimiento del embarazo de varias maneras:

- La producción de progesterona en el cuerpo lúteo es fundamentalmente para el mantenimiento del embarazo hasta que la placenta asuma esta función de las 7 a 9 semanas de gestación. De hecho, la extirpación del cuerpo lúteo 15 o la administración de un antagonista del receptor de progesterona

²¹ fácilmente induce el aborto antes de las 7 semanas (49 días) de gestación.

- La progesterona mantiene la inactividad uterina en la gestante en la segunda mitad de la gestación, sin embargo, el mecanismo no está claro ²¹⁻²³. El retiro funcional de la actividad de la progesterona al nivel del útero parece ocurrir cerca del inicio de parto tanto a término como prematuro, sin un cambio significativo en los niveles de progesterona en suero en las semanas anteriores al parto.
- La progesterona previene a la apoptosis en los explantes de membrana fetal en condiciones tanto basales como proinflamatorias ^{29,30} y, por lo tanto, puede proteger las membranas de la rotura prematura del parto y, a su vez, del parto prematuro.

La suplementación con progesterona puede mejorar estas acciones, que probablemente están mediadas a través de los receptores de progesterona ⁸. También pueden estar involucrados otros mecanismos (p. Ej, alteraciones en la respuesta inmune).

La suplementación con progesterona reduce la incidencia de partos prematuros únicos espontáneo en gestantes que han tenido un parto pretérmino simple espontaneo anterior y en mujeres con cérvix corto en la ecografía en el embarazo actual. La morbilidad neonatal y mortalidad neonatal también se reducen.

La progesterona natural o micronizada se administra típicamente por vía vaginal. La ventaja de la progesterona vaginal es su alta biodisponibilidad uterina, ya que la exposición uterina se produce antes del primer paso a través del hígado. Tiene pocos efectos secundarios sistémicos, pero la irritación vaginal puede ser molesta y el medicamento debe administrarse diariamente. Las dosis de 90 a 400 mg han sido efectivas, comenzando tan pronto como a las 18 semanas de gestación. Utilizaremos 100 mg administrados por via vaginal cada noche; sin embargo, en algunas áreas, un supositorio de 200 mg puede estar disponible y menos costoso.

El perfil de seguridad de la progesterona vaginal en el primer trimestre del embarazo está respaldado por datos extensos de pacientes que recibieron el medicamento para el apoyo luteal, mientras que los ensayos grandes durante el segundo y tercer trimestre en mujeres con

mayor riesgo de parto pretermino respaldan su seguridad más adelante en la gestación^{8,31,32}.

1.5. HIPÓTESIS

La progesterona tiene eficacia profiláctica para el parto pretérmino espontaneo en gestantes.

1.6. METODOLOGÍA

1.6.1. POBLACION

Gestantes atendidas en consultorio de obstétrica de alto riesgo en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray en el periodo comprendido entre Julio 2019 al junio del 2020

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Gestante con edad gestacional de 20 a 24 semanas según fecha de última menstruación o ecografía de primer trimestre y de 18 a 35 años de edad

CRITERIOS DE EXCLUSION

Gestante con rotura pretérmino de membranas
Anomalías del uterino
Gestación múltiple
Anomalías del feto
Gestante con cerclaje por incompetencia del cérvix
Antecedente de cono del cuello uterino
Hemorragias de la segunda mitad del embarazo
Enfermedad hipertensiva del embarazo

1.6.2. MUESTRA

UNIDAD DE ANALISIS

Una gestante atendida en consultorio de alto riesgo obstétrico que cumple con los criterios seleccionados.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se usará la fórmula aplicada por Marrugat J, et al para estudios clínicos epidemiológicos ³³:

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} \sqrt{p_c(1-p_c) + p_e(1-p_e)} \right]^2}{(p_e - p_c)^2}$$

DONDE:

Z_{α} = 1.645 para un nivel de significancia al 95%

Z_{β} = 0.84 para una potencia al 80%

P_e =0.138 Proporción de partos pretérmino en el grupo con tratamiento con progesterona

p_c =0.285 Proporción de partos pretérmino en el grupo con tratamiento de placebo

P = promedio de ambos grupos $(p_1+p_2)/2=0.212$

Remplazando

$$n = \frac{\left[1.645 \sqrt{2 * 0.212(1 - 0.212)} + 0.84 \sqrt{0.285(1 - 0.285) + 0.138(1 - 0.138)} \right]^2}{(0.138 - 0.285)^2}$$

$$n = \frac{\left[1.645 \sqrt{0.334} + 0.84 \sqrt{0.2038 + 0.1189} \right]^2}{0.02161}$$

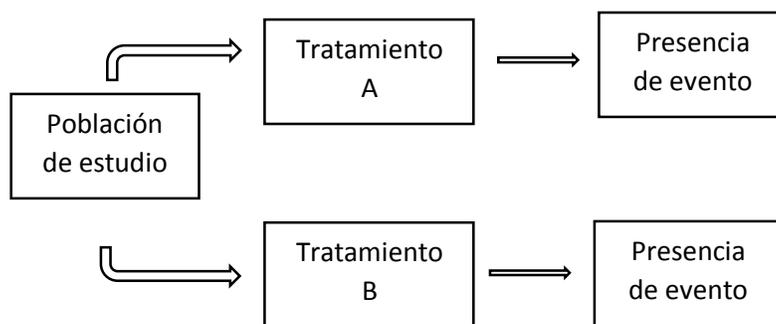
$$n = \frac{[0.951 + 0.477]^2}{0.02161}$$

$n= 95$

1.6.3. DISEÑO DE ESTUDIO

TIPO DE ESTUDIO: prospectivo, experimental, longitudinal, aleatorizado

DISEÑO DE ESTUDIO: Ensayo clínico aleatorizado con diseño paralelo comparativo.



Donde:

Tratamiento A: Progesterona 100 mg en ovulo vaginal diario

Tratamiento B: Placebo policarbofilo mucoadhesivo hidratante

Presencia de evento: parto pretérmino.

1.6.4. VARIABLES

El parto pretérmino o parto prematuro: según la organización mundial de la salud (OMS) y la Federación internacional de Obstetricia y Ginecología (FIGO) definen al parto que se produce entre las 22 y 36+6 semanas de embarazo.

Efectividad: Si el tratamiento con progesterona evita el parto pretérmino

DEFINICIONES OPERACIONALES

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADOR	INDICE
Progesterona	Cualitativa	Nominal	Administración de progesterona en óvulos	Con progesterona Con placebo
Eficacia profiláctica para Parto pretermino	Cualitativa	Nominal	Parto ≥37 sem de gestación	Parto a término Parto pretermino

Progesterona. Constituye una hormona sexual que liberan los ovarios y posteriormente el tejido placentario, facilitando la implantación del embrión en el endometrio en el periodo gestacional.⁷ se aplicará óvulos de progesterona de 100mg diario por vía vaginal

Eficacia profiláctica para parto pretérmino espontaneo- Es la prevención del parto antes de las 37 semanas de gestación sin causa aparente.¹⁴ para lo cual la edad gestacional será estimada de acuerdo a la fecha de la última menstruación, en caso de duda con la ecografía en el primer trimestre de la gestación. Se considerará eficaz si la gestación con el feto vivo sobrepasa las 37 semanas de embarazo.

1.6.5. PROCEDIMIENTOS

- En el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray se solicitará las autorizaciones, y se coordinará con el Servicio de Estadística a fin de obtener los registros de los pacientes gestantes.
- Se identificará a las gestantes de riesgo que acuden a consultorio de alto riesgo obstétrico en el Víctor Lazarte Echeagaray en el periodo comprendido entre julio del 2019 a junio del 2020, que cumplan con los criterios de selección. Se les informará sobre el objetivo del estudio y se solicitará su participación voluntaria autorizando mediante llenado de consentimiento informado.
- La asignación de los pacientes para cada grupo de estudio se realizará de modo aleatorio: desde las 24 hasta las 34 semanas un grupo recibirá progesterona y otro placebo; y desde entonces se realizarán cardiotocografías semanales desde las 24 semanas hasta las 34 semanas y se informara sobre la aparición de contracciones durante o de parto pretérmino en este periodo.

1.6.6. PROCESAMIENTO Y ANALISIS ESTADISTICO

Para procesar los datos recabados, se utilizará una computadora que incluya el software SPSS-IBM Statistic versión 24.0 en español para el análisis estadístico correspondiente. La información obtenida, se trasladará a las tablas tetracóricas así mismo de ser necesario se usará gráficos considerando los objetivos secundarios establecidos anteriormente.

En la Estadística Analítica se aplicará el Test Z para comparación de proporciones, para establecer la eficacia profiláctica de la progesterona y evitar el parto pretérmino. La significancia estadística será considerada si $p < 0.05$.

1.7. BIBLIOGRAFIA

1. Tielsh JM. Global incidence of preterm birth. Nestle Nutr Inst Workshop Ser. 2015;81:9-15.
2. American American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin N° 171, Management of preterm labor. October 2016.
3. Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia. Parto pretérmino.
4. Tandulwadkar S, Lodha P, Kharb V. Congenital malformations and assisted reproductive technique: Where is assisted reproductive technique taking us? J Hum Reprod Sci. 2012 Sep-Dec; 5(3): 244–247.
5. Rodríguez-Bosch MR, Miranda-Araujo O, Reséndiz-Rossetti AE. Tratamiento de la ruptura prematura de membranas pretérmino (24-33.6 semanas): evidencia científica reciente. Ginecol Obstet Mex. 2018 mayo;86(5):319-34.
6. ACOG. Practice Bulletin N° 130 – 2016 Prediction and prevention of preterm birth. Obstetrics & Gynecology. 120(4):964–973, OCT 2012.
7. O'Brien JM, Lewis DF. Prevention of preterm birth with vaginal progesterone or 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate: a critical examination of efficacy and safety. Am J Obstet Gynecol 2016; 214:45.
8. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38:18.

9. Da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:419.
10. 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* 2019; 126:556.
11. Norman JE, Marlow N, Messow CM, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2016; 387:2106.
12. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218:161.
13. Su LL, Samuel M, Chong YS. Progestational agents for treating threatened or established preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD006770.
14. F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, et al. *Williams Obstetricia*. 24 edición. Argentina: Mc Graw Hill Interamericana editores.
15. Boletín de la Organización Mundial de la Salud, Incidencia mundial de parto prematuro: revisión sistemática de la morbilidad y mortalidad maternas. Perú-Julio-2016.
16. Pacheco J. Ginecología, Obstetricia y Reproducción; 2^o edición, *Revistas Especializadas Peruanas SAC (REP SAC)*, Lima Perú 2007. Pags. 1244 – 1267.
17. Unidad de Estadística e Informática, Tumbes 2014-2015.
18. Departamento de estadística e informática Hospital de apoyo “JAMO” Tumbes Centro Obstétrico, Hospital de apoyo, Perú año 2011, P.1-14.
19. Luo G, Abrahams VM, Tadesse S, Funai EF, Hodgson EJ, Gao J, Norwitz ER. Progesterone inhibits basal and TNF α -induced apoptosis in fetal membranes: A novel mechanism to explain progesterone-mediated prevention of preterm birth. *Reprod. Sci* 2010; 17:532.

20. Peyron R, Aubény E, Targosz V, et al. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *N Engl J Med* 1993; 328:1509.
21. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JR. The control of labor. *N Engl J Med* 1999; 341:660.
22. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev* 2000; 21:514.
23. Norwitz ER, Lye SJ. Biology of parturition. In: Creasy RK, Resnick R, Iams JD, et al, eds. *Creasy & Resnick's Maternal-Fetal Medicine*, 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2009:69-85.
24. Condon JC, Jeyasuria P, Faust JM, et al. A decline in the levels of progesterone receptor coactivators in the pregnant uterus at term may antagonize progesterone receptor function and contribute to the initiation of parturition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:9518.
25. Oh SY, Kim CJ, Park I, et al. Progesterone receptor isoform (A/B) ratio of human fetal membranes increases during term parturition. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1156.
26. Renthal NE, Chen CC, Williams KC, et al. miR-200 family and targets, ZEB1 and ZEB2, modulate uterine quiescence and contractility during pregnancy and labor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:20828.
27. Mesiano S, Wang Y, Norwitz ER. Progesterone receptors in the human pregnancy uterus: do they hold the key to birth timing? *Reprod Sci* 2011; 18:6.
28. Lockwood CJ, Stocco C, Murk W, et al. Human labor is associated with reduced decidual cell expression of progesterone, but not glucocorticoid, receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2271.
29. Luo G, Abrahams VM, Tadesse S, Funai EF, Hodgson EJ, Gao J, Norwitz ER. Progesterone inhibits basal and TNF α -induced apoptosis in fetal membranes: A novel mechanism to explain progesterone-mediated prevention of preterm birth. *Reprod. Sci* 2010; 17:532.
30. Kumar D, Springel E, Moore RM, et al. Progesterone inhibits in vitro fetal membrane weakening. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:520.e1.
31. Norman JE, Marlow N, Messow CM, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2016; 387:2106.

32. Fonseca EB, Celik E, Parra M, et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. N Engl J Med 2007;357:462.
33. Marrugat J, Vila J, Pavesi M, et al. Estimación del tamaño de muestra en la investigación clínica y epidemiológica. Med Clin 1998;111:267-276.
34. Lazcano E, Salazar E, Gutiérrez P, Angeles A, Hernández A, Viramontes J. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. Salud pública de México 2004; 4(6): 559-565.

CRONOGRAMA DE LAS PRINCIPALES ETAPAS DEL DESARROLLO DEL PROYECTO

N	Actividades	Personas responsables	Meses													
			JULIO 2019 – JUN 2020													
			1 m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m	7 m	8 m	9 m	10 m	11 m	12 m		
1	Planificación y elaboración del proyecto.	INVESTIGADOR ASESOR ASESOR	X	X												
2	Presentación y aprobación del proyecto	INVESTIGADOR			X	X										

3	Recolección de Datos	INVESTIGADOR - ASESOR						X	X	X	X	X			
		ASESOR													
		ASESOR													
4	Procesamiento y análisis	INVESTIGADORE STADÍSTICO											X	X	
5	Elaboración del Informe Final	INVESTIGADOR													X

PRESUPUESTO

Gasto	Material	Cantidad	Precio Unidad	Precio Total
Bienes				Nuevos Soles
1.4.4.002	Hojas Bond	01 millar	0.01	100.00
1.4.4.002	Lapicero	6	2.00	12.00
1.4.4.002	Resaltador	04	10.00	40.00
1.4.4.002	Corrector	04	7.00	28.00
1.4.4.002	CD	10	2.00	20.00
1.4.4.002	Archivador	10	4.00	40.00

1.4.4.002	Perforador	1	5.00	5.00
1.4.4.002	Grapas	1 paquete	6.00	6.00
Servicios				
1.5.6.030	INTERNET	200	2.00	400.00
1.5.3.003	Transporte	300	1.00	300.00
1.5.6.014	Empastado	3	12	36.00
1.5.6.004	Fotostaticas	200	0.10	20.00
1.5.6.023	Asesoramineto de Estadístico	1	350	350.00
			TOTAL	1357.00

ANEXOS
ANEXO 01

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha_____

Yo _____, paciente del consultorio de Alto Riesgo del HVLE, en base a lo expuesto en este documento, acepto de forma libre y voluntaria a participar en la investigación “Eficacia profiláctica de la progesterona para el parto pretermo espontaneo en gestantes” conducida por la unidad de Ginecología y Obstetricia del Hospital Víctor Lazarte Echegaray

Se me brindo la información de los objetivos y resultados esperados de esta investigación. Reconozco que la información obtenida es estrictamente anónima y de carácter confidencial. Además, esta no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio.

Además tengo derecho a negarme a participar o a suspender mi participación cuando lo requiera; así mismo puedo pedir información sobre los resultados al concluir el estudio. Por lo cual, puedo contactar al Investigador Responsable del proyecto (Dra. Cynthia Estefanie Gallardo Rodríguez) al correo electrónico cynthiagallardor@gmail.com

PACIENTE PARTICIPANTE

DNI:

ANEXO 02

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE: _____

EDAD: _____ FUR: _____ FPP: _____ EG: _____

GRADO DE INSTRUCCIÓN: _____

ESTABLECIMIENTO DE SALUD: _____

FECHA: _____

TRATAMIENTO

PROGESTERONA

PLACEBO

CARDIOTOCOGRAFIA

Presencia de contracciones uterinas

NO

SI:

PARTO PRETERMINO

NO

SI

Edad gestacional: