

**UNIVERSIDAD CATÓLICA REDEMPTORIS MATER
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**



**TESIS MONOGRÁFICA PARA OPTAR AL TÍTULO DE
DOCTORA(A) EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

LINEA DE INVESTIGACIÓN: Ginecoobstetricia

**Indicaciones clínicas del uso de progesterona micronizada en la
reducción del parto pretérmino. Revisión sistemática**

AUTORAS

. Portocarrero-Castro, Blanca Alejandrina
Tercero-Valle, Margarita Alejandrina
Villarreal-González, Betty Auxiliadora

TUTOR CIENTÍFICO Y METODOLÓGICO

Dr. Harley Sebastián Pavón Castro
Doctor en medicina general,
Especialista en Ginecobstetricia

REVISORES DE LA INVESTIGACIÓN

REVISORA DE CONTENIDO

Dra. Fernanda Pineda Gea

Docente de Facultad de Ciencias Médicas, UNICA
Audióloga Protésica

ORCID  : <https://orcid.org/0000-0003-0927-3585>

REVISOR Y CORRECTOR DE ESTILO

Carlos Manuel Téllez, MSc.

Docente de Facultad de Ciencias Médicas, UNICA

Managua, Nicaragua
13 de noviembre de 2020

Dedicatoria

Dedico este esfuerzo de mi trabajo monográfico ante todo a Dios por haberme dado la vida, sabiduría y fortaleza para concluir esta meta propuesta en mi vida.

A mis padres Jorge Portocarrero y Mirna Castro que siempre estuvieron dándome su apoyo incondicional, su confianza, dedicación, animándome en todo momento a seguir adelante y nunca rendirme.

A mi tía María Adilia Castro por compartir momentos significativos en mi vida, siendo un pilar que ha estado siempre a mi lado impulsándome hacia adelante.

Bra. Blanca Alejandrina Portocarrero Castro

El presente trabajo investigativo se lo dedico principalmente a Dios por ser el inspirador y darme fuerzas para continuar en este proceso de obtener uno de mis anhelos más deseado.

A mis padres, tíos y hermanos por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años que gracias a ellos estoy aquí y me convertí en lo que soy.

En especial a mi abuelita Lillyam Pérez de Villarreal que Dios la tenga en su Santo Reino por ser una de las principales promotoras de este sueño, por confiar, por creer en cada una de mis expectativas, por cada uno de los consejos, valores y principios que me inculco.

A mi tutor monográfico Dr. Harley Pavón Castro por su tiempo, enseñanza y motivación para la culminación de mi estudio monográfico.

Bra. Betty Auxiliadora Villareal González

Dedicatoria

La presente investigación se la dedico primeramente a Dios por haberme permitido llegar hasta esta etapa de mi vida como lo es la culminación de mi carrera.

A mi papa Sr. William Tercero Hurtado y mi tía Sra. Margarita Valle López por ser los pilares de mi vida, quienes me han apoyado en todo momento, doy gracias por sus consejos, valores, por motivarme día con día y sobre todo por la paciencia que me tuvieron durante estos años.

A mi novio Kenith Mercado Betanco por sus palabras de aliento y por motivarme a seguir en los momentos más difíciles, por siempre aconsejarme a no rendirme y seguir siempre adelante. Al resto de mi familia tías y tíos, primas y primos que con sus palabras me motivaban a no rendirme.

En especial a mis dos ángeles en el cielo mi mama María Sofía Valle López y mi abuelita María Haydee López Solórzano por ser ese motor que me impulsaba a no darme por vencida en mis peores momentos.

A mi tutor monográfico Dr. Harley Pavón Castro por su gran apoyo, por su tiempo invertido y conocimientos brindados para la realización de mi tema monográfico.

A mis docentes de la Universidad Católica Redemptoris Mater por su apoyo y conocimientos brindados durante mi formación académica

A mis compañeras de monografía Betty Auxiliadora Villarreal González y Blanca Alejandrina Portocarrero Castro por el apoyo en la realización de este trabajo y los años de amistad forjados durante esta trayectoria

Bra. Margarita Alejandrina Tercero Valle

Agradecimiento

A Dios el don de la vida, llenarme de sabiduría, protección, salud y amor.

A mis padres por su gran esfuerzo, valioso apoyo y entrega en toda mi formación.

A mis hermanos y tías por alentarme siempre a salir adelante y nunca rendirme.

A la universidad y todos los docentes que fueron parte de mi formación y por inculcarme valores éticos, morales y espirituales.

A mis compañeras Betty Villarreal González y Margarita Tercero Valle por haber formado parte de esta meta que juntas logramos concluir.

A mi tutor monográfico Dr. Harley Sebastián Pavón Castro por su valioso aporte para la culminación de este trabajo.

A todas las personas que con sus oraciones y palabras de aliento me animaron siempre.

Bra. Blanca Alejandrina Portocarrero Castro

A Dios por ser mi guía y acompañarme en el transcurso de mi vida.

A mis padres y tíos por ser mi pilar fundamental y haberme apoyado incondicionalmente con su amor y comprensión, pero sobre todo gracias infinitas por la paciencia que me han tenido estos años

A mis compañeras de monografía Margarita Tercero y Blanca Portocarrero por el apoyo que compartimos en la realización de este trabajo y a lo largo de la carrera.

Agradezco a mi tutor Dr. Harley Pavón Castro quien con su conocimiento y motivación nos orientó en esta investigación

Bra. Betty Auxiliadora Villarreal González

Agradecimiento

En primer lugar, quiero agradecerle Dios quien me acompañó en todo momento durante mis estudios dándome, sabiduría, entendimiento, paciencia y sobre todo fortaleza para afrontar cada obstáculo.

A mi papa, tías, tíos, novio y amigos que me han brindado su apoyo incondicional, a todos les agradezco por confiar en mí y siempre darme palabras de aliento para hoy día culminar micarrera.

Agradezco enormemente a mis compañeros de internado, Georgi Abel Morales Acuña y Jimmy Antonio Ticay Calero por darme siempre palabras de aliento y no dejarme derrotar en los momentos duros. A Delvin Gómez Hernández, Elving Velázquez Ramírez, Flabia Reyes Valle y Wendy Vanegas Saldaña que a pesar que no empezamos juntos me recibieron con los brazos abiertos y se convirtieron en más que amigos mis hermanos en las buenas y malas.

A mis compañeros de carrera con los cuales sin duda compartimos momentos de alegría y tristezas los cuales ayudaron a fortalecernos y poder lograr nuestra meta.

A los docentes de la Universidad Católica quienes con su paciencia, esfuerzo y dedicación ayudaron a culminar esta etapa de mi vida.

Br. Margarita Alejandrina Tercero Valle

Opinión del Tutor

La morbilidad neonatal de los prematuros depende de varios factores, pero principalmente del peso de nacimiento y de la edad gestacional al nacer, lo que convierte el parto prematuro en una de sus principales causas.

El uso de progesterona se ha popularizado en la práctica clínica en la prevención del parto pretérmino en pacientes con longitud uterina corta. La progesterona se puede administrar por vía oral, vaginal o intramuscular. La administración oral puede mejorar el cumplimiento del paciente, pero existe una variabilidad en sus concentraciones plasmáticas debido a la variación en el llenado gástrico y la circulación enterohepática; esta ruta también está asociada con muchos efectos adversos. La vía de administración vaginal da como resultado concentraciones locales más altas en el útero, pero los niveles sanguíneos de progesterona son bajos, mientras que la vía de administración intramuscular produce niveles sanguíneos óptimos.

Las bachilleras Blanca, Margarita y Betty tras al realización de esta investigación, aportan evidencia científica actualizada sobre la eficacia de este fármaco y los beneficios que este aporta al binomio madre- hijo, por lo que las felicito pues tras arduas horas de trabajo duro, han logrado una investigación con altos estándares metodológicos; Dicho esto considero que la presente investigación reúne todas las directrices estipuladas por la Universidad Católica Redemptoris Mater para ser sustentada ante el jurado calificador.

Tutor científico y asesor metodológico

Dr. Harley Sebastián Pavón Castro

Doctor en medicina general, Especialista en Ginecología y Obstetricia

Resumen

Objetivo: Sintetizar la evidencia científica disponible sobre la utilidad clínica de progesterona micronizada para reducir el parto pretérmino.

Diseño metodológico: Se realizó, una revisión sistemática de la literatura sobre uso progesterona micronizada para reducir el parto pre término en la que se incluyeron 9 artículos científicos. Se realizó la búsqueda en PUBMED y LILACS, utilizando los siguientes tesauros en la estrategia de búsqueda “Premature Birth” / “Pregnancy” “progesterone”. Se emplearon como criterios de inclusión: Artículos científicos publicados entre los años 2000 al 2020, publicados en idioma español e inglés, con diseño metodológico observacional, descriptivo, transversal, ensayos clínicos, y revisiones sistemáticas. Se plantearon los siguientes criterios de exclusión: estudios de revisiones narrativas generales o artículos de opinión, estudios muy específicos, duplicados y publicados fuera del periodo de estudio y periodo de búsqueda. Se utilizó la herramienta PRISMA y CONSORT para valorar la calidad metodológica de los artículos primario incluidos, la calidad de la evidencia científica fue clasificada basándose en el en el tipo de estudio incluido, reportándose el grado de evidencia utilizando la metodología GRADE.

Resultados: La reducción del parto pretérmino fue el principal beneficio clínico obtenido tras el uso de progesterona micronizada reportado el 100% (n=9) de los artículos seguido por reducción de la morbilidad/mortalidad perinatal con un 33.3% (n=3).

Conclusiones: La progesterona micronizada vía vaginal es efectiva en la prevención del parto prematuro.

Palabras clave: Indicaciones clínicas, progesterona, reducción, parto pretérmino.

Abstract

Objective: Synthesize the available scientific evidence on the clinical utility of micronized progesterone to reduce preterm labor

Methodological design: A systematic review of the literature on the use of micronized progesterone to reduce pre-term labor was carried out, which included 9 scientific articles. The search was carried out in PUBMED and LILACS, using the following thesauri in the search strategy "Premature Birth" / "Pregnancy""Progesterone". The following were used as inclusion criteria: Scientific articles published between 2000 and 2020, published in Spanish and English, with an observational, descriptive, cross-sectional methodological design, clinical trials, and systematic reviews. The following exclusion criteria were proposed: studies of general narrative reviews or opinion articles, very specific studies, duplicated and published outside the study period and search period. The PRISMA and CONSORT tools were used to assess the methodological quality of the primary articles included, the quality of the scientific evidence was classified based on the type of study included, reporting the degree of evidence using the GRADE methodology.

Results: The reduction of preterm delivery was the main clinical benefit obtained after the use of micronized progesterone, reported in 100% (n = 9) of the articles, followed by a reduction in perinatal morbidity / mortality with 33.3% (n =3).

Conclusions: Micronized progesterone vaginally is effective in preventing premature labor.

Keywords: clinical indication, progesterone, reduction, preterm birth.

Índice

Dedicatoria	
Agradecimientos	
Opinión del tutor	
Resumen	
Abstrac	
I. Introducción	2
II. Antecedentes.....	4
III. Justificación	6
IV. Definición de la pregunta de Investigación (PICO).....	7
V. IV.- Objetivos	8
General	8
Específicos	8
VI. VI.- Marco de referencia.....	9
VII. Diseño metodológico.....	16
Tipo de estudio	16
Criterios de elegibilidad	16
Criterios de inclusión	16
Criterios de exclusión	16
Diagrama de flujo PRISMA	17
Fuentes de información.....	18
Técnica de búsqueda de información	18
Estrategia de búsqueda bibliográfica	18
Paso 1: Identificación de términos de búsquedas.....	18
Paso 2: Comprobación de similitudes de descriptores DeSC con los descriptores MeSH.....	18
Paso 3: Construcción y definición de cadena de búsqueda	19
Paso 4: aplicación de estrategias de búsqueda	20
Periodo de búsqueda bibliográfica.....	20
Método de revisión bibliográfica	21
Proceso de extracción de datos: Análisis de los datos	21
Tabla de resumen de hallazgo 1	22
Tabla de resumen de hallazgos 2	23
Tabla de resumen de hallazgos de artículos excluidos	27
VIII. Control de sesgo entre los estudios	28
IX. Consideraciones éticas	29
X. Resultados, análisis y discusión.....	30
XI. Conclusiones	39
XII. Recomendaciones.....	40
XIII. Referencias bibliográficas	41
XIV. Anexos	44

I. Introducción

El parto pretérmino, definido como el nacimiento de un niño antes de las 37 semanas de gestación, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal en países en vías de desarrollo y desarrollados. La inhibición farmacológica con progesterona micronizada del parto pretérmino ha mostrado sus beneficios en la prolongación del momento del parto. (MINSA,2018, Norma 077, pp 33-34)

La progesterona es una hormona esteroide de 21 átomos de carbono Es secretada por los ovarios luego del estímulo de las gonadotrofinas hipofisarias (hormona folículo-estimulante y hormona luteinizante). En el ovario, las células teca-luteínicas son las principales productoras de progesterona durante la segunda mitad del ciclo menstrual en los ciclos ovulatorios; durante el embarazo es sintetizada por la placenta a partir del tercer mes. Otros órganos que la sintetizan son las glándulas suprarrenales (corteza), los testículos y el sistema nervioso central. (Buitrón, Bailón, Santoyo & Díaz, 2017).

El parto pretérmino constituye uno de los principales retos de la atención perinatólogica actual, si se tiene en cuenta que, en los EE. UU, cada año 12 % de los nacimientos se produce con menos de 37 semanas de gestación, lo cual precisamente implica un costo de 26 billones de dólares anuales para enfrentar la tragedia. Por otro lado, el parto pretérmino forma parte de 70 % de las muertes neonatales y de 25-50 % de las lesiones neurológicas a largo plazo, además de constituir 36 % de la mortalidad infantil. La cifra de frecuencia a escala mundial está en el rango de 5-9 % (Nápoles, 2013).

En diversos estudios a lo largo de los años que involucran a la progesterona como tocolítico, se ha demostrado su efectividad en el tratamiento de la amenaza de parto prematuro, su uso aun genera efectos secundarios sin tener incidencia en lograr llevar estos embarazos a término, y por tanto no han logrado disminuir la morbilidad relacionada a laprematurez.

La administración de progesterona para prevenir y tratar el trabajo de parto prematuro; Se enfoca en la teoría de la caída en la relación progesterona/estrógeno como el principal disparador del comienzo del trabajo de parto, además de sus efectos relajantes en el músculo liso uterino, y dentro de sus vías de administración, la vía vaginal evita el metabolismo de primer paso antes de alcanzar los órganos objetivo en el tracto genital femenino, proporcionando así concentraciones endometriales superiores con dosis inferiores.

II. Antecedentes

En 2019, se realizó una revisión sistémica y metaanálisis titulado progesterona oral para la prevención del parto prematuro recurrente, donde se realizó una búsqueda en distintas bases de datos obteniendo como resultado 79 estudios distintos, donde tres ensayos clínicos sobre la progesterona versus un placebo, estudio una población de 386 pacientes; 196 embarazadas se administró en progesterona oral y 190 embarazadas se les brindó en placebo. El metaanálisis demostró una disminución significativa del riesgo de parto prematuro a las <37 semanas de gestación (42% vs 63%) a las <34 semanas de gestación (29 % vs 53%). En este estudio se concluye que la progesterona oral parece ser eficaz para la prevención del parto prematuro recurrente y una reducción de las tasas de morbilidad y mortalidad perinatal en gestaciones únicas asintomáticas con antecedentes de parto prematuro espontáneo previo en comparación con placebo. (Boelig et al, 2019).

En 2017, se realizó un estudio de cohorte prospectivo por Stephenson et al en el Hospital de la Universidad de Chicago entre los años 2004 y 2012 titulado la progesterona micronizada vaginal de inicio lúteo mejora el éxito del embarazo en mujeres con pérdida recurrente del embarazo estudio una población 116 pacientes embarazadas participantes fueron seleccionadas previos criterios de inclusión. La intervención en este estudio fue la administración de 100 a 200 mcg de progesterona micronizada vía vaginal cada 12 horas a partir del tercer día del inicio de la fase lútea, las pacientes 51% tenían nCyclinE elevada y el 49% tenían nCyclinE normal. El éxito del embarazo en las 59 mujeres con nCyclinE elevada mejoró significativamente después de la intervención en un 6%. El estudio concluyó que el uso de progesterona vaginal micronizada en inicio lúteo se asoció con un mejor éxito del embarazo, los autores no brindaron recomendaciones (McQueen, Wintery & Kliman, 2017).

Marín, et al. realizaron en el año 2015, una revisión de la literatura titulada progesterona para la prevención del parto pretérmino; El objetivo de la revisión es evaluar la evidencia sobre la prevención de la prematuridad con progesterona, se hizo

una búsqueda bibliográfica de publicaciones en español e inglés utilizando diferentes bases de datos obteniendo previo criterios de inclusión se obtuvieron 14 estudios relacionado con el uso de progesterona la vía más utilizada es vaginal con 8 estudios, seguida de la vía intramuscular en cuatro estudios y un estudio vía oral. Esta revisión concluyo que el uso de progesterona en pacientes de alto riesgo es útil como prevención secundaria de parto pre término cuando las pacientes tienen 20 y 24 semanas de gestación única como una recomendación que brinda es la realización de ensayos clínicos o revisiones sistémicas acerca de la evidencia de la utilidad de la progesterona en el embarazo gemelar (Marín, Martínez, Montenegro, Ojeda, Rendón & Ortiz, 2015)

III. Justificación

La amenaza de parto pretérmino es caracterizado por el borramiento y dilatación del cuello uterino o por aumento de la irritabilidad uterina a causa de diversos factores que se presenta entre las 22 a la 36 de semanas gestación esta situación si no es tratada de forma oportuna conlleva al nacimiento de un bebe prematuro que tiene como principal característica la inmadurez pulmonar lo que aumenta el riesgo de mortalidad neonatal considerado a nivel mundial como un problema de salud importante asociado a morbilidad y mortalidad neonatal cerca de un 75%. La progesterona es una hormona con efectos sobre las vías reproductivas femeninas se ha logrado sintetizar farmacológicamente y es uno de los principales fármacos indicados para prevenir el parto pretérmino; no obstante, como cualquier medicamento tiene indicaciones precisas y puede presentar efectos colaterales, debido a que se utiliza practica medica en esta investigación se determinara la utilidad clínica de la progesterona micronizada para reducir la incidencia del parto pretérmino.

La utilidad práctica de este estudio será actualizar al gremio médico sobre los beneficios que tiene este tipo de terapia en el parto pretérmino produciendo una mejora en la calidad de atención, contribuyendo de esta manera en la disminución de la mortalidad neonatal, porque expresamos que los resultados obtenidos tendrán un impacto positivo en la vida de las gestantes y sus familiares puesto que al actualizar al personal médico sobre las ventajas del uso de esta terapia, se podrán reconocer con antelación las situaciones clínicas que requieran esta terapia y por ende el pronóstico de vida de estos bebes aumentaría considerablemente.

IV. Definición de la pregunta de Investigación (PICO)

¿Es útil la progesterona micronizada para reducir el parto pre término?

Dando origen a las denominadas variables PICO que se muestran a continuación:

P OBLACION	Embarazadas con diagnóstico de parto pretérmino
I NTERVENCION	Progesterona micronizada
C ONTROL	---
O (RESULTADOS)	Reducción de la progresión del parto

V. IV.- Objetivos

General

Sistematizar la evidencia científica disponible sobre la utilidad clínica de progesterona micronizada para reducir el parto pre término

Específicos

- 1) Determinar la utilidad de la progesterona para reducción el parto pretérmino
- 2) Evaluar la calidad científica y metodológica que aporta la evidencia medica sobre el uso de progesterona micronizada para reducir el parto pretérmino.

VI. VI.- Marco de referencia

El manejo tradicional de la Amenaza de Parto Prematuro (APP), se ha basado en cinco pilares fundamentales:

1. Reposo
2. Agentes tocolíticos
3. Hidratación.
4. Maduración pulmonar
5. Identificar y tratar la causa.

En esta investigación tomando en consideración los pilares anteriores, se desarrollará únicamente los agentes tocolíticos específicamente el uso de progesterona micronizada.

Fármacos tocolíticos.

Se han utilizado varios fármacos para el tratamiento del trabajo de parto prematuro. Los agentes farmacológicos utilizados actualmente incluyen betamiméticos, bloqueadores de los canales de calcio, fármacos que liberan óxido nítrico, magnesio, inhibidores de la ciclooxigenasa y antagonistas de los receptores de oxitocina. (Martínez, 2011)

Todos estos fármacos poseen sus indicaciones específicas y sus contraindicaciones particulares, sin embargo, hay contraindicaciones particulares bajo las cuales no se debe prolongar un embarazo y situaciones en las cuales no usar los tocolíticos.

A continuación, se enumeran las contraindicaciones absolutas y relativas para prolongar la gestación según lo mencionado por Martínez en 2011:

Absolutas

- 1.- RPM con sospecha o evidencia de infección
- 2.- Placenta previa con hemorragia importante
- 3.- *Abruptio placentae* (Desprendimiento prematuro de placenta)
- 4.- Diabetes no estabilizada de difícil manejo o vasculopatía grave
- 5.- Nefropatía crónica en evolución

- 6.- Malformaciones congénitas graves
- 7.- Feto muerto
- 8.- Dilatación mayor de 6 cm
- 9.- Arritmia cardíaca o cardiopatía no compensada
- 10.- Hipertermia sin causa aparente
- 11.- Hipertiroidismo

Relativas

- 1.- Trabajo de parto con más de 4cm de dilatación
- 2.- HTA grave
- 3.- Preeclampsia grave y eclampsia
- 4.- Eritroblastosis fetal grave
- 5.- RCIU y sufrimiento fetal crónico

Este estudio está enfocado en el uso de la progesterona como tocolítico, por lo que continuación describimos algunos aspectos de importancia:

Progesterona

La progesterona es una hormona esteroidea derivada del colesterol. Se encuentra involucrada en diferentes aspectos del ciclo menstrual femenino, embarazo y embriogénesis. Su fuente natural principal es el ovario (cuerpo lúteo) y la placenta (semana 12 de gestación). Juega un importante papel durante el embarazo, influyendo en la implantación del embrión y estabilizando la actividad del miometrio por medio de receptores intracelulares. Posee múltiples funciones fisiológicas, pero nos enfocaremos en las que le confieren su propiedad preventiva. (Sánchez, 2015)

Progesterona Micronizada y progesterona natural.

- **Natural** quiere decir que es estructuralmente idéntica a la progesterona producida por los ovarios.
- **Micronizada** indica que posee una biodisponibilidad aumentada por vía oral o vaginal.

Indicaciones de progesterona micronizada en obstetricia:

- Defecto de la fase lútea,
- Amenaza de aborto,
- Prevención del pretérmino

Progesterona como tocolítico.

Se conoce que la progesterona tiene un efecto inhibitorio sobre la contractilidad uterina y se considera que tiene una función fundamental en el mantenimiento del embarazo hasta su término. (Martínez, 2011)

Mecanismo de Acción.

A. Progesterona promueve la relajación miometrial mediante:

- Niveles altos de AMPc y óxido nítrico sintetasa.
- Niveles bajos de prostaglandinas, oxitocina y calcio intracelular
- Inhibición de la formación de las uniones miometriales.
- Inhibe la formación de las uniones gap.
- Progesterona reduce la contracción miometrial inducida por oxitocina.
- Progesterona a diferencia de la 17-OH progesterona, inhibe directamente la contractilidad uterina.

Entre los principales efectos de la hormona en la gestación se destaca el favorecimiento en la quiescencia uterina y la reducción en la síntesis de prostaglandinas implicadas en la maduración cervical, así como la disminución de los receptores de oxitocina miometriales y la reducción en la degradación del estroma cervical (Marín, Martínez, Montenegro, Ojeda, Rendón & Ortiz, 2015)

B. La progesterona inhibe la respuesta inflamatoria asociada al parto prematuro.

El mecanismo exacto por el cual la progesterona previene el parto pretérmino se desconoce, pero se han propuesto varias teorías. Los estudios basados en evidencia han estudiado con más profundidad su propiedad antiinflamatoria. Actúa como inhibidor clave de prostaglandinas y citoquinas proinflamatorias en la interfase materno fetal. Estos factores locales tienden a producir una maduración cervical

temprana pudiéndose asociar posteriormente a contracciones miométriales. La progesterona reduce la degradación del estroma cervical y atenúa la respuesta a hemorragia e inflamación en la decidua. (Sánchez, 2015)

Progesterona micronizada y su uso en parto pretérmino:

En febrero de 2011 la Food and Drug (FDA) aprobó el primer fármaco para prevenir el parto prematuro, progesterona (17 alfa hidroxiprogesterona) por vía intramuscular. (Viroga, 2013)

La progesterona es una hormona esteroidea, sintetizada a partir de la pregnenolona como medida preventiva de Parto Pre-Término (PPT), se han estudiado principalmente la progesterona natural micronizada oral y/o vaginal, y el caproato de 17-hidroxi-progesterona intramuscular. En este sentido la progesterona se considera una hormona de importancia en el mantenimiento del embarazo normal, puesto que las disminuciones en su concentración y/o función se asocian con el inicio del trabajo de parto (Marín, Martínez, Montenegro, Ojeda, Rendón & Ortiz, 2015)

La inhibición farmacológica del parto pretérmino ha mostrado sus beneficios en la prolongación del momento del parto, y además posibilita la administración de corticosteroides, con demostradas ventajas, aunque en diferentes estudios con control también se han expuesto los riesgos respecto al número de reacciones adversas, que pueden poner en peligro a la madre y el feto. (Nápoles, 2013)

Estudios que evaluaron específicamente el impacto de progesterona en mujeres con cérvix corto demostraron una disminución de partos pretérmino, la progesterona vaginal se relacionó con una reducción significativa de PP antes de las 34 semanas. (Sánchez, 2015)

Vías de Administración de la progesterona

En la bibliografía se han descrito diferentes vías de administración de la progesterona. Éstas incluyen inyecciones intramusculares semanales desde las 16 hasta las 20 semanas y hasta las 36 semanas (Meis et al, 2003) y supositorios vaginales diarios de progesterona desde las 24 hasta las 34 semanas de gestación (Da Fonseca, Bittar, Carvalho & Zugaib, 2003).

Vía oral:

Sugiere Martínez (2011) la posología media será 200 a 300 mcg de progesterona por día (es decir 200 mcg por la noche al acostarse o 100 mcg por la mañana y 200 mcg por la noche al acostarse).

Vía vaginal:

La progesterona absorbida por vía vaginal pasa a la circulación general eludiendo el metabolismo de primer paso hepático. La biodisponibilidad endometrial es mayor que cuando es administrada por vía IM, esto se da por el transporte directo de vagina a útero, el efecto "uterine first-pass effect". Su excreción es renal. Presenta mínimos efectos secundarios. Presentación de 90- 400mcg diarios vía vaginal. (Sánchez, 2015, pp 533-537)

Introducción de las cápsulas en vagina profundamente, empujándolas con el dedo. Habitualmente se han utilizado las pautas siguientes:

Reposición progesterónica en las deficiencias completas de ovario (donación de ovocitos), como complemento del tratamiento estrogénico apropiado: 100 mcg el día 13º y otros 100 mcg el día 14º del ciclo de la transferencia. Desde el día 15º hasta el 25º ambos inclusive 200 mcg (una toma por la mañana y otra por la noche). A partir del día 26º y si hay embarazo, aumentar 100 mcg más al día por cada semana hasta alcanzar un máximo de 600 mcg al día repartidas en 3 tomas. Esta posología será continuada hasta el día 60º. (Martínez, 2011)

Suplemento de la fase lútea en los ciclos de Fecundación In Vitro (FIV) 400 a 600 mcg al día a partir del día de la inyección de hCG hasta la 12ª semana de gestación. (Martínez, 2011)

Suplemento de la fase lútea en los ciclos espontáneos o inducidos en mujeres hipofértiles o con esterilidad primaria o secundaria debida a disovulación: 200 a 300 mcg al día a partir del día 17 del ciclo, durante 10 días y continuar así en caso de ausencia de reglas o diagnóstico de embarazo. (Martínez, 2011)

Amenaza de aborto o prevención del aborto reiterado por insuficiencia lútea: 200 a 400 mcg al día en dos tomas. (Martínez, 2011)

Parto pretérmino y morbimortalidad neonatal

El parto pretérmino constituye el evento de mayor importancia en medicina perinatal, por las elevadas morbilidad y mortalidad que ocasiona, a pesar de los avances logrados tanto científicos como en la práctica clínica diaria. Estudios determinan que el parto pretérmino es el mayor determinante de la mortalidad neonatal (75%), y la morbilidad neonatal a largo plazo (>50%) y resultan en enormes costos físicos, psicológicos y económicos. (MINSAL,2018, Norma 077, pp33)

La evidencia clínica sugiere que el cuello uterino corto (menor de 25 mm) orienta a la identificación del riesgo de parto pretérmino, por lo que se considera un potente predictor. Para el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino se han descrito diferentes opciones enfocadas a la inhibición de la actividad uterina para reducir la mortalidad perinatal y la morbilidad asociada con la prematuridad severa como: progesterona. (Buitrón, Bailón, Santoyo & Díaz, 2017).

Efectos Maternos fetales asociados al uso de progesterona

Para la madre:

Administración vaginal:

- ✓ Efecto de primer paso uterino.
- ✓ No primer paso hepático.
- ✓ Mínimos efectos sistémicos.
- ✓ No se presentan efectos adversos serios.
- ✓ No se altera el peso materno.

Administración oral.

- ✓ Efecto de primer paso hepático con varios metabolitos biológicamente activos que pueden ser beneficios adicionales en las indicaciones de fertilidad:
- ✓ Efecto ansiolítico.
- ✓ Relajación uterina.

Para el feto:

- ✓ Es posible comparar tasas totales de anomalías urogenitales entre pacientes que usan progesterona como “Luteal Phase Support” (LPS) es decir como soporte de la fase lútea para tecnologías de reproducción asistida y una población no seleccionada de individuos fértiles.
- ✓ La asociación entre el uso prolongado del tratamiento con progesterona natural micronizada e hipospadias no es significativo comparado con la población en general.
- ✓ No se encuentra afectada desfavorablemente la viabilidad embrio - fetal o incremento significativo de malformaciones.

VII. Diseño metodológico

Tipo de estudio

Revisión sistemática, de tipo intervención, ya que se evaluó la prescripción clínica de la progesterona micronizada (Variable intervención) como indicación para reducir el parto pretérmino, optamos por no comparar la efectividad de esta intervención con otro tipo de intervención ya que se pretendió analizar exclusivamente los resultados reportados en la literatura científica referentes a esta práctica clínica y su beneficios para disminuir la progresión del parto pretérmino en gestantes con amenaza de parto pretérmino, razón por la cual en esta investigación prescindimos de la variable PICO comparación.

Esta revisión sistemática tiene un enfoque cualitativo por lo tanto no realizaremos ningún procesamiento estadístico inferencial (Metaanálisis).

Criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión

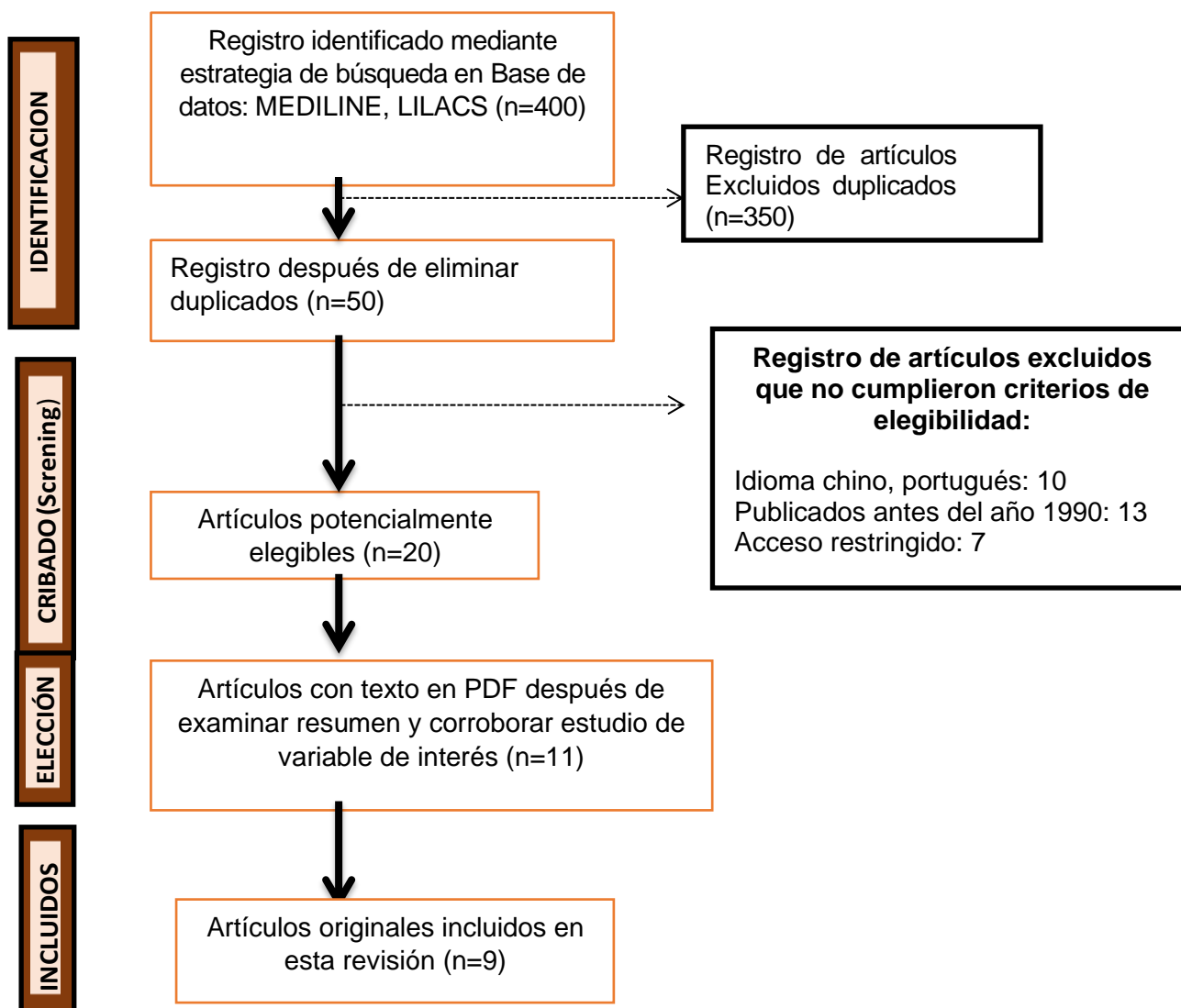
- 1) Artículos científicos publicados en idioma español e inglés.
- 2) Artículos científicos con diseño metodológico observacional, descriptivo, transversal, analíticos (Caso control) y Revisiones sistemáticas, Ensayos clínicos.
- 3) Investigaciones científicas con buena calidad metodológica.
- 4) Artículos científicos publicados entre los años 2000 al 2020.
- 5) Artículos científicos con acceso libre

Criterios de exclusión

- 1) Estudios publicados en otros idiomas que no sean inglés o español
- 2) Estudios duplicados.
- 3) Estudios publicados fuera del periodo de estudio y periodo de búsqueda.
- 4) Estudios cuya puntuación al aplicar la herramienta STROBE, PRISMA, CONSORT sea inferior a 10 puntos

Diagrama de flujo PRISMA

Proceso de selección y exclusión de los estudios incluidos en esta revisión sistemática



Fuente: Adaptado de la guía de aspectos metodológicos a evaluar en una revisión sistemática, UNICA (2020).

Fuentes de información

Artículos científicos primarios incluidos en la revisión.

Técnica de búsqueda de información

La evidencia científica disponible fue recolectada haciendo uso de búsquedas manuales a través de Google Académico y la base de datos con acceso libre en línea descrita a continuación:

MEDLINE a través del motor de búsqueda de PUBMED:

Link <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud,

Link <https://lilacs.bvsalud.org/es/>

Estrategia de búsqueda bibliográfica

Los artículos potencialmente elegibles se identificaron en las bases de datos, siguiendo los siguientes pasos:

Paso 1: Identificación de términos de búsquedas

Accedimos a la página DeSC: Descriptores en Ciencias De la Salud de Descriptores en Ciencias de la Salud (Link <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>) estando en la página procedimos a seleccionar la opción “consulta de descriptores” y procedimos a buscar una por una nuestras variables PICO, las cuales se convirtieron en los tesauros que utilizamos en nuestra estrategia de búsqueda, lo cuales identificaremos como términos DeSC, estos términos fueron empleados en la base de datos LILACS. Para identificar los artículos potencialmente elegibles. Cada vez que ese encontró el tesoro que mayor se ajustó a nuestra búsqueda según los resultados obtenidos, ubicamos el número de identificador encontrado en los descriptores DeSH (corroborando su nombre como “número de Identificador Único”)

Paso 2: Comprobación de similitudes de descriptores DeSC con los descriptores MeSH

Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>

Para comprobar que los descriptores DeSH son similares o discrepaban con los MeSH, comparáramos el número de identificador encontrado en los descriptores DeSH (corroborando “el número de Identificador Único”) y MeSH (Corroborando el ID único de MeSH) esto lo realizamos para cada variable PICO, si ambos tesauros fueron similares los empleamos en nuestra estrategia de búsqueda, en ambas bases de datos. Sino seleccionamos el termino MesH sugerido para la variable PICO propuesta en la búsqueda.

Para ejecutar el paso anterior y dejar evidencia de la ejecución de este paso para facilitar a investigadores que repliquen nuestra estrategia de búsqueda, optamos por seguir las directrices sugeridas por la guía metodológica propuesta por UNICA (2020), por lo que realizamos un cuadro comparativo entre los tesauros seleccionados para nuestra estrategia de búsqueda

Cuadro 1. Similitud de los descriptores encontrados en DeSH y MeSH

<u>Variables PICO</u>	<u>Resultado de Descriptores DeSH</u>	<u>Resultado Descriptores MeSH</u>
Embarazadas con parto pre término	“Premature Birth” / “Pregnancy”	“Pregnacy” / “preterm birth”
Progesterona Micronizada	“progesterone”	“progesterone”
Reducción de la progresión del parto, Disminución de morbilidad	“prevention” / “preterm birth”	Control” / “Prevention”

Paso 3: Construcción y definición de cadena de búsqueda.

Construcción y definición de cadena de búsqueda haciendo uso de los operadores booleanos para cada variable pico, y limitación de estrategias de búsquedas.

Construcción de cadena de búsqueda:

Utilización de operadores boléanos

Se utilizó el operador lógico o booleano AND, de la siguiente manera:

“Premature Birth” AND “Progesterone” AND “Prevention”

Calificadores de campos o etiquetas / tags

Para hacer más específica la búsqueda respecto a la localización de los términos en el texto del artículo, utilizamos los calificadores de campo descritos en el cuadro siguiente, los cuales para emplearlos escribimos el término búsqueda seguido de la abreviatura.

Abreviatura de campo	Significado en inglés	Significado en español
[TIAB]	Title/ABstract	Titulo/Resumen

El calificador de campo se utilizó de la siguiente manera en nuestra estrategia de búsqueda:

“Premature Birth” [TIAB] AND “Progesterone” AND “Prevention [TIAB]”

Paso 4: aplicación de estrategias de búsqueda

Acudimos a la página web correspondiente de la base de datos antes mencionada y colocamos en primera instancia los términos de búsqueda individualmente y posteriormente se utilizó el operador booleano AND para unificar los términos y ampliar la estrategia de búsqueda

Los límites establecidos para la estrategia de búsqueda en la base de datos MEDILINE fueron:

- Estudios realizados en humanos
- Sexo Femenino
- Pacientes adultas
- Publicaciones en idioma inglés y español
- Publicados en los últimos 20 años

Periodo de búsqueda bibliográfica

Periodo de estudio: 20 años (2000-2020).

Fecha de búsqueda: 1 de septiembre Fin: 30 de septiembre del 2020.

Método de revisión bibliográfica

Una vez identificados y seleccionados en la base de datos MEDLINE los potenciales artículos para ser incluidos en esta revisión y posterior a la depuración de aquellos artículos duplicados, las investigadoras evaluaron mediante lectura crítica los títulos y resúmenes de cada artículo potencialmente elegible, procediendo a eliminar aquellos artículos, no relevantes con el objetivo de la revisión (Se eliminaron 2 artículos)

Los criterios de calidad metodológicas de cada artículo incluido se siguieron únicamente las directrices de la declaración STROBE, CONSORT, PRISMA Se evaluó previo a su elección cada artículo de forma crítica de acuerdo a parámetros de calidad metodológica pre establecidos en esta herramienta, la cual se detalla en el apartado anexo, como “anexo 1,2 y 3, 4, 5” del presente documento.

Proceso de extracción de datos: Análisis de los datos

Las características más relevantes de los estudios fueron unificadas haciendo uso de tablas de resumen de hallazgos en la que se contiene, uno los datos referentes a la publicación del artículo y los otros aspectos sobre los resultados y diseño, la cual tendrá el siguiente diseño:

Tabla de resumen de hallazgo 1:

N° Art.	Autor (es)	Año de publicación	País donde se realizó investigación	Idioma de publicación	Título de la investigación	Revista en donde se publicó
1	Conde-Agudelo et al	2018	Estados Unidos	Inglés	La progesterona vaginal es tan eficaz como el cerclaje cervical para prevenir el parto prematuro en mujeres con gestación única, parto prematuro espontáneo previo y cuello uterino corto: metanálisis de comparación indirecta actualizado	American journal of obstetrics and gynecology, 219(1), 10–25.
2	Ralph, Constanza, y Carvajal	2014	Chile	Español	Tocolisis de mantención con progesterona micronizada oral para la prevención del parto prematuro después de parto prematuro frenado	Revista chilena de obstetricia y ginecología, 79(3), 243-245
3	Cetingoz, Cam, Sakalli, Karateke, Celik & Sancak	2011	Turquia	Inglés	Efectos de la progesterona sobre el parto prematuro en embarazos de alto riesgo: un ensayo aleatorio controlado con placebo	Archives of gynecology and obstetrics, 283(3), 423–429.
4	Romero et al	2017	Estados Unidos	Inglés	La progesterona vaginal reduce el parto prematuro y la morbilidad y mortalidad neonatal en mujeres con gestación gemelar y cuello uterino corto: un metanálisis actualizado de datos de pacientes individuales	Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 49(3), 303–314.
5	Maher, Abdelaziz, Ellaithy & Bazeed	2013	Arabia Saudita	Inglés	Prevención del parto prematuro: un ensayo aleatorio de progesterona vaginal en comparación con intramuscular	Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 92(2), 215–222.
6	Meis et al	2003	Estados Unidos	Inglés	Prevención del parto prematuro recurrente con caproato de 17 alfa-hidroxi progesterona	The New England journal of medicine, 348(24), 2379–2385.
7	Palacio et al	2016	España	Inglés-Español	Estudio de progesterona vaginal como tratamiento de mantenimiento después de un episodio de trabajo de parto prematuro (PROMISE): un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology, 123(12), 1990–1999.
8	Da Fonseca, Bittar, Carvalho, & Zugaib	2003	Brasil	Inglés	Administración profiláctica de progesterona mediante supositorios vaginales para reducir la incidencia de parto prematuro espontáneo en mujeres con mayor riesgo: un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Soy J Obstet Gynecol . Febrero de 2003; 188 (2): 419-24.
9	Cetingoz, et al	2011	Turquia	Inglés	Efectos de la progesterona sobre el parto prematuro: ensayo aleatorio controlado con placebo	Archives of gynecology and obstetrics, 284(3), 424–429.

Tabla de resumen de hallazgos 2:

N° Art.	Diseño de investigación	Periodo y muestra	Variables Principales estudiadas	Principales resultados	Conclusiones del estudio	Puntaje CONSORT	Puntaje PRISMA
1	Revisión sistemática + Metaanálisis	2018 5 ensayos clínicos	<p>Uso</p> <p>Vía y dosis de administración</p> <p>Beneficios clínicos del uso de progesterona</p> <p>Comparación progesterona micronizada versus cerclaje</p>	<p>Uso: mujeres con gestación única, parto prematuro espontáneo previo y cuello uterino corto</p> <p>Vía de administración: Vaginal 100-200 mcg</p> <p>Beneficios clínicos del uso de progesterona</p> <p>La progesterona vaginal, en comparación con el placebo, redujo significativamente el riesgo de parto prematuro <35 y <32 semanas de gestación, morbilidad/mortalidad perinatal compuesta, sepsis neonatal, morbilidad neonatal compuesta e ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales (RR de 0,29 a 0,68).</p> <p>Comparación progesterona micronizada versus cerclaje</p> <p>Los metanálisis de comparación indirecta ajustados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre la progesterona vaginal y el cerclaje en la reducción del parto prematuro o los resultados perinatales adversos</p>	<p>La progesterona y el cerclaje vaginales son igualmente efectivos para prevenir el parto prematuro y mejorar los resultados perinatales en mujeres con una gestación única, un parto prematuro espontáneo previo y un cuello uterino corto ecográfico en el segundo trimestre.</p>	No aplica	27 ítems
2	Ensayo Clínico	Octubre 2010 y abril 2012. 42 pacientes	<p>Uso de progesterona Micronizada</p> <p>Dosis y vía de administración progesterona</p> <p>Beneficios clínicos del uso de progesterona</p>	<p>Uso: Mujeres con embarazo único entre 24-34 semanas</p> <p>Dosis y vía de administración de progesterona</p> <p>Progesterona micronizada 200 mcg vía oral.</p> <p>Beneficios clínicos del uso de progesterona</p> <p>Prolongó significativamente el tiempo de latencia (33,29 ± 22,16 vs 23,07 ± 15,42 días; p=0,013). Análisis de rangos reveló una diferencia significativa en el tiempo medio al parto entre los 2 grupos (p=0,014). Hubo un número significativamente menor de partos prematuros (33% vs 58%, p=0,034) y de recién nacidos bajo peso al nacer (37% vs 64%; p=0,017) y significativamente mayor peso de nacimiento (2,44 ± 0,58 vs 2,14 ± 0,47 kg; p=0,009) en el grupo con progesterona.</p>	<p>La tocolisis de mantención con progesterona micronizada oral significativamente prolongó el embarazo y disminuyó el número de Partos prematuros.</p>	25 ítems	No aplica

3	Ensayo Clínico	2009 159 pacientes	<p>Uso de progesterona</p> <p>Dosis de progesterona</p> <p>Beneficios clínicos del uso de progesterona</p>	<p>Uso de progesterona Parto prematuro espontáneo previo, embarazo gemelar y malformación uterina.</p> <p>Dosis y vía de progesterona progesterona micronizada (100 mcg) diariamente mediante supositorio vaginal entre las 24 y 34 semanas de gestación</p> <p>Beneficios clínicos del uso de progesterona Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de trabajo de parto prematuro entre los grupos de placebo y progesterona (45,7 frente a 25%, respectivamente; p <0,05). Más mujeres dieron a luz antes de las 37 semanas en el grupo de placebo (57,2%) que en el grupo de progesterona (40%; p <0,05). La administración de progesterona también redujo el parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación. La diferencia entre el grupo de placebo y el de progesterona fue estadísticamente significativa (24,3 frente a 8,8%; p <0,05). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la muerte neonatal entre los grupos de placebo y progesterona.</p>	La progesterona vaginal profiláctica redujo la tasa de trabajo de parto prematuro y parto prematuro en embarazos de alto riesgo	25 ítems	No aplica
4	Revisión sistemática + Metaanálisis	1 enero-31 de diciembre de 2016 6 ensayos clínicos	<p>Uso de progesterona</p> <p>Dosis y vía de administración progesterona</p> <p>Beneficios clínicos del uso de progesterona</p>	<p>Uso de progesterona Mujeres con gestación gemelar y una longitud cervical ecográfica a mitad del trimestre ≤ 25 mm.</p> <p>Dosis y vía de administración de progesterona vaginal 200mcg diario, en comparación con placebo</p> <p>Beneficios clínicos del uso de progesterona Ningún tratamiento, se asoció a reducción estadísticamente significativa en el riesgo de parto prematuro <33 SG (31,4% frente a 43,1%; RR, 0,69 La administración de progesterona vaginal se asoció a disminución significativa en el riesgo de parto prematuro <35, <34, <32 y <30 SG (RR de 0,47 a 0,83), muerte neonatal (RR, 0,53), síndrome de dificultad respiratoria (RR, 0,70) morbilidad y mortalidad neonatal compuesta (RR, 0,61, uso de ventilación mecánica (RR, 0,54) y peso al nacer <1500 g (RR, 0,53) No hubo diferencias significativas en los resultados del desarrollo neurológico a los 4-5 años de edad entre los grupos de progesterona vaginal y placebo.</p>	La administración de progesterona vaginal a mujeres asintomáticas con gestación gemelar y cuello uterino corto ecográfico a mitad de trimestre reduce el riesgo de parto prematuro entre <30 y <35 semanas de gestación, mortalidad neonatal y algunas medidas de morbilidad neonatal, sin ningunos efectos deletéreos demostrables sobre el neurodesarrollo infantil.	No aplica	27 ítems

5	Ensayo Clínico	238 grupo vaginal y 226 grupo intramuscular	<p>Uso de progesterona</p> <p>Dosis y vía de administración progesterona</p> <p>Beneficios clínicos del uso de progesterona</p>	<p>Uso de progesterona: Prevención parto prematuro</p> <p>Dosis y vía de administración progesterona</p> <p>90 mcg de gel de progesterona vaginal una vez al día o 250 mcg de progesterona intramuscular semanalmente. El tratamiento se inició entre las 14 y 18 semanas de gestación y continuó hasta las 36 semanas completas de gestación</p> <p>Beneficios clínicos del uso de progesterona</p> <p>La progesterona vaginal se asoció con un menor porcentaje de partos antes de las 34 semanas de gestación que la preparación intramuscular (p= 0,02). Esta asociación también se observó a las 28 y 32 semanas de gestación (p=0,04). Se informaron efectos adversos en el 14,1% de las pacientes del grupo intramuscular, pero solo en el 7,5% de las pacientes del grupo vaginal (p=0,017)</p>	La progesterona vaginal fue más efectiva que la progesterona intramuscular para la prevención del parto prematuro y tuvo menos efectos adversos.	25 ítems	No aplica
6	Ensayo Clínico	Septiembre de 1999-febrero de 2002. 463 mujeres	<p>Uso de progesterona</p> <p>Dosis y vía de administración progesterona</p> <p>Beneficios clínicos del uso de progesterona</p>	<p>Uso de progesterona: Prevención parto prematuro</p> <p>Dosis y vía de administración progesterona</p> <p>inyecciones semanales de 250 mcg de 17P o inyecciones semanales de un placebo de aceite inerte; 20 SG hasta el parto o hasta las 36 SG</p> <p>Beneficios clínicos del uso de progesterona</p> <p>El tratamiento con 17P redujo significativamente el riesgo de parto a menos de 37 semanas de gestación (incidencia, 36,3 % en el grupo de progesterona frente a 54,9% en el grupo de placebo; RR, 0,66 [IC del 95 % 0,54 a 0,81]), parto a menos de 35 semanas de gestación (incidencia, 20,6% frente a 30,7 %; riesgo relativo, 0,67 [IC del 95 %, 0,48 a 0,93]) y parto a menos de 32 SG (11,4 por ciento frente a 19,6 por ciento ; RR, 0,58 [IC del 95 %, 0,37 a 0,91]). Los bebés de mujeres tratadas con 17P tuvieron tasas significativamente más bajas de enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular y necesidad de oxígeno suplementario.</p>	Las inyecciones semanales de 17P dieron como resultado una reducción sustancial en la tasa de partos prematuros recurrentes entre las mujeres que tenían un riesgo particularmente alto de parto prematuro y redujeron la probabilidad de varias complicaciones en sus bebés.	25 ítems	No aplica

7	Ensayo clínico	Junio de 2008 - junio 2012. 265 mujeres	<p>Uso de progesterona</p> <p>Dosis y vía de administración progesterona</p> <p>Beneficios clínicos del uso de progesterona</p>	<p>Uso de progesterona 265 mujeres con embarazo único, trabajo de parto prematuro detenido con éxito con tratamiento tocolítico y longitud cervical <25 mm.</p> <p>Dosis y vía de administración progesterona cápsulas vaginales diarias de 200 mcg de progesterona o placebo (20- 34 SG)</p> <p>Beneficios clínicos del uso de progesterona No hubo diferencias significativas entre los grupos de progesterona y placebo en términos de parto a <34 semanas de gestación [9/126 (7,1%) versus 10/132 (7,6%), P = 0,91] o <37 semanas de gestación [36 / 126 (28,6%) frente a 29/132 (22,0%), P = 0,22]. No se observaron diferencias entre los grupos al considerar los dos estratos de edad gestacional en el momento de la inclusión.</p>	Un tratamiento de mantenimiento de 200 mcg de cápsulas de progesterona vaginal diaria en mujeres dadas de alta después de un episodio de parto prematuro detenido no redujo significativamente la tasa de parto prematuro	25 ítems	No aplica
8	Ensayo clínico	2002 142 embarazos únicos de alto riesgo	<p>Uso de progesterona</p> <p>Dosis y vía de administración progesterona</p> <p>Beneficios clínicos del uso de progesterona</p>	<p>Uso de progesterona: Prevención parto prematuro</p> <p>Dosis y vía de administración progesterona Se administró progesterona (100 mcg) o placebo diariamente mediante supositorio vaginal entre las 24 y 34 semanas de gestación</p> <p>Beneficios clínicos del uso de progesterona La progesterona vaginal se asoció con un menor porcentaje de partos antes de las 34 semanas de gestación que la preparación intramuscular (p = 0,02). Esta asociación también se observó a las 28 y 32 semanas de gestación (p = 0,04). Se informaron efectos adversos en el 14,1% de las pacientes del grupo intramuscular, pero solo en el 7,5% de las pacientes del grupo vaginal (p = 0,017).</p>	La progesterona vaginal profiláctica redujo la frecuencia de las contracciones uterinas y la tasa de partos prematuros en mujeres con alto riesgo de prematuridad.	25 ítems	No aplica
9	Ensayo clínico	150 embarazos	<p>Uso de progesterona</p> <p>Dosis y vía de administración progesterona</p> <p>Beneficios clínicos del uso de progesterona</p>	<p>Uso de progesterona: Mujeres con embarazo Gemelar con antecedentes de parto pretérmino entre 24-34 semanas</p> <p>Dosis y vía de administración progesterona Progesterona micronizada o placebo (200 mcg) diariamente mediante supositorio vaginal entre 24 y 34 SG</p> <p>Beneficios clínicos del uso de progesterona Diferencia estadísticamente significativa en la tasa de trabajo de parto prematuro entre los grupos de placebo y progesterona (45,7 frente a 25%, respectivamente; p <0,05).</p>	La progesterona vaginal profiláctica redujo la tasa de trabajo de parto prematuro	25 ítems	No aplica

Procesamiento estadístico:

Se expresó en frecuencia y porcentaje las características correspondientes a cada artículo evaluado con el fin de sintetizar los hallazgos más relevantes que respondan a nuestra pregunta clínica.

Los estudios preseleccionados, que no cumplan los criterios de elegibilidad se detallaran en la siguiente tabla:

Tabla de resumen de hallazgos de artículos excluidos

Características de artículos excluidos				
Numero de Artículo (ID)	Autor (es)	Título de la investigación	Criterio que no cumple	Publicado en
1	Refaie, Abdelhafez, & Badawy (2016)	Vaginal progesterone for prevention of preterm labor in asymptomatic twin pregnancies with sonographic short cervix: a randomized clinical trial of efficacy and safety	No es de acceso gratuito, no se puede descargar archive en PDF	Archives of gynecology and obstetrics, 293(1), 61–67.
2	1Suhag, Saccone, & Berghella (2015).	Progesterona vaginal para la tocolisis de mantenimiento: una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos aleatorizados	No es de acceso gratuito, no se puede descargar archive en PDF	American journal of obstetrics and gynecology, 213(4), 479–487.

VIII. Control de sesgo entre los estudios

Para minimizar el sesgo de selección entre los artículos incluidos:

Se excluyeron aquellos estudios que no cumplieron los criterios de elegibilidad, en la fase de selección el investigador leyó en tres ocasiones los resúmenes y títulos de los artículos elegibles con el fin de identificar aquellos que se asemejaban a nuestro objetivo.

Sesgo de publicación

Se incluyeron artículos científicos que reflejen resultados tanto positivos como negativos.

IX. Consideraciones éticas

En esta investigación se seguirán los siguientes principios bioéticos:

Principio de no maleficencia:

Es una investigación que no evidencia riesgo para los humanos porque no se realiza sobre individuos si no sobre artículos publicados.

Principio respeto por las personas:

No se excluyó ningún artículo tomando como criterio el sexo, raza o credo de los investigadores (Autores de los artículos).

Principio de justicia:

Todos los artículos incluidos en esta revisión pasaran por el mismo proceso de evaluación.

X. Resultados, análisis y discusión

Se identificaron 400 artículos tras aplicar la estrategia de búsqueda en la base de datos MEDLINE haciendo uso del metabuscador PUBMED y la base de datos de LILACS se excluyeron aquellos que no cumplieron los criterios de elegibilidad y se encontraban duplicados, quedando 20 artículos potencialmente elegibles los cuales tras ser sometidos a una lectura crítica del resumen y contenido de los mismo se seleccionaron 12 artículos para formar parte de esta revisión, de los cuales los cuales se excluyó dos artículos.

Cabe mencionar que los nueve artículos incluidos en esta revisión obtuvieron la máxima puntuación tras haber sido evaluados con las herramientas CONSORT y PRISMA, poseen buena calidad metodológica, así mismo atendiendo al tipo de investigación, expresamos que la calidad de la evidencia científica generada en esta revisión es alta ya que en nuestra investigación se incluyeron solo artículos cuyo tipo de estudio eran ensayos clínicos y revisiones sistemáticas, a continuación se muestran los resultados obtenidos en esta investigación:

Tabla 1.

Frecuencia de país donde se realizó la investigación incluida en esta revisión

País donde se realizó la investigación	Frecuencia	Porcentaje
Estados Unidos de América (EE.UU)	3	33.33
Turquía	2	22.2
Arabia Saudita	1	11.11
España	1	11.11
Chile	1	11.11
Brasil	1	11.11
Total	9	100

Fuente: Artículos incluidos en esta revisión.

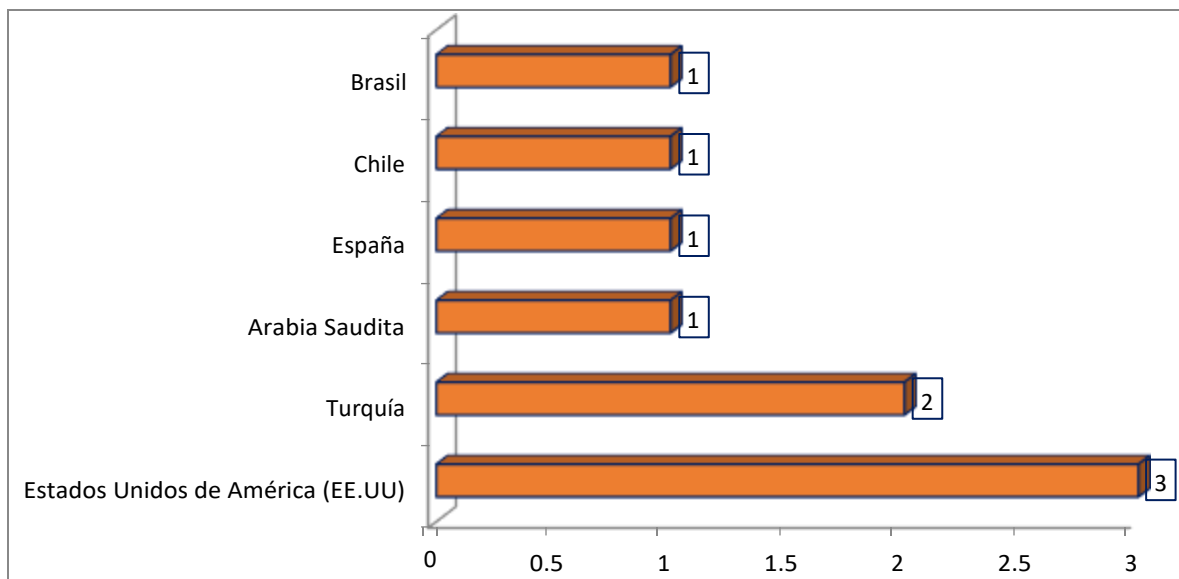
Resultados:

El país donde se realizaron mayores publicaciones científicas disponibles y accesibles en nuestro medio, fue Estados Unidos de América (EE.UU) representado el 33.3% (n=3) del total de publicaciones seguido por el 22.2% (n=2) que

corresponde a Turquía y en tercer lugar Arabia Saudita, España, Chile y Brasil con el 11.11% (n=1), respectivamente.

Gráfico 1.

Frecuencia de país donde se realizó la investigación incluida en esta revisión sistemática



Fuente: Tabla 1.

Análisis y discusión de resultados:

El gráfico superior evidencia que el país con mayores artículos científicos publicados con acceso libre, es EE.UU representando el 33.3 % del total de las publicaciones incluidas en esta revisión, evidencia que en América pese a la pobre cultura investigativa fundamentada por la escases de evidencia científica publicada en revistas indexadas, resalta que en nuestro continente la investigación y publicación, es la única herramienta eficaz, capaz de enriquecer la literatura científica y fortalecer la toma de decisiones clínicas basada en la medicina en evidencia, por lo que a raíz de esto y tras el hecho de no encontrar en Nicaragua artículos científicos publicados relacionados con nuestra temática en cuestión, recomendamos la promoción de la cultura investigativa en nuestros centros de educación médica y por consiguiente la cultura de publicación de la investigaciones realizadas.

Tabla 2.

Frecuencia de año de publicación de los artículos incluidos en esta revisión sistemática

Año de publicación de estudio	Frecuencia	Porcentaje
2003	2	22.2
2011	2	22.2
2013	1	11.1
2014	1	11.1
2016	1	11.1
2017	1	11.1
2018	1	11.1
Total	9	100

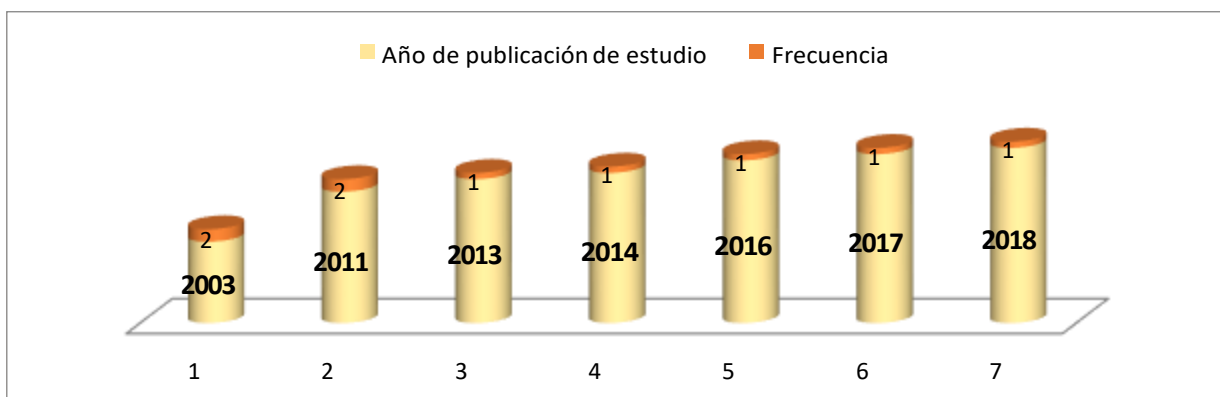
Fuente: Artículos incluidos en esta revisión.

Resultados:

Los años 2003 y 2011 con un 22.2% (n=2), respectivamente, fueron los años en que se publicaron con mayor frecuencia las investigaciones incluidas, seguido por el año 2013, 2014, 2016, 2017, 2018, con el 11.1 % (n=1) respectivamente.

Gráfico 2.

Frecuencia de año de publicación de los artículos incluidos en esta revisión sistemática



Fuente: Tabla 2.

Análisis y discusión de resultados:

El 70% (7 artículos) fueron publicados en la última década, esto demuestra que los esfuerzos investigativos con respecto a esta temática está en auge, respaldamos esta observación debido a que durante el proceso de identificación y búsqueda los artículos encontramos varios artículos relacionados a esta temática pero lamentablemente no pudieron ser incluidos ya que su acceso era restringido (7 artículos) solo para los miembros registrados en las revistas que se publicaron, y las investigadoras solo pudieron leer el título de investigación, cabe recalcar que en esta investigación esto supuso una de las mayores limitaciones, porque instamos a las instituciones médicas que faciliten el acceso a la información científica.

Tabla 3.

Frecuencia del idioma en que se publicaron las investigaciones incluidas en esta revisión sistemática

Idioma de publicación	Frecuencia	Porcentaje
Inglés	7	77.7
Español – inglés	1	11.1
Español	1	1.1
Total	9	100

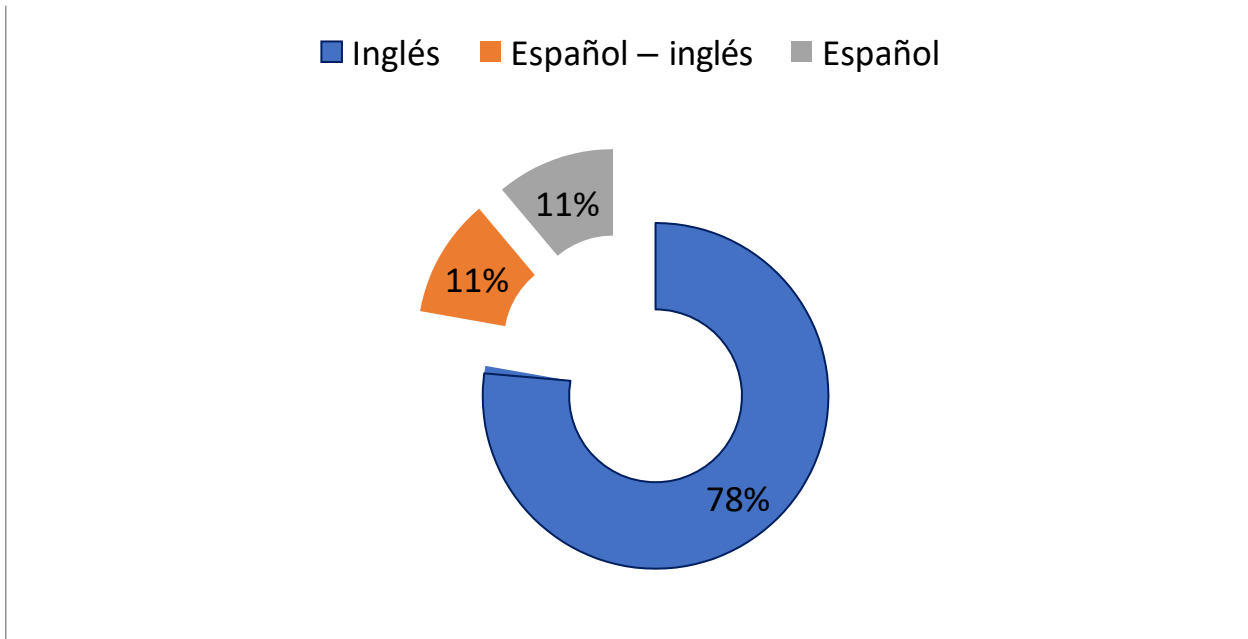
Fuente: Artículos incluidos en esta revisión.

Resultados:

El 77.7% (n=7) de los artículos se publicó en idioma inglés, seguido por el idioma Español-Inglés, Español, con un 11.1% (n=1), respectivamente.

Gráfico 3.

Frecuencia del idioma en que se publicaron las investigaciones incluidas en esta revisión sistemática



Fuente: Tabla 3.

Análisis y discusión de resultados:

Se evidenció que los artículos incluidos en esta revisión, se encontraban publicados en el 88.8% de estos en idioma inglés, esto concuerda con lo expresado en la guía metodológica de revisiones sistemática proporcionada por la universidad, donde se detalla que el idioma universal de publicación científica es el idioma inglés, corroborándose esta aseveración en nuestra investigación, por lo que proponemos fortalecer el aprendizaje de la lengua inglesa en los centros universitarios formadores de médicos.

Tabla 4.

Características identificadas en los artículos incluidos en esta revisión acordes a nuestras variables PICO

N° Art	Autores	Vía	Dosis	Comparación	Beneficios clínicos	Indicación clínica
1	Conde-Agudelo et al (2018)	Vaginal	100-200 mcg	progesterona micronizada versus cerclaje	Reducción de parto prematuro <35 y <32 SG, morbilidad / mortalidad perinatal compuesta, sepsis neonatal, morbilidad neonatal compuesta e ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales	Mujeres con gestación única, parto prematuro espontáneo previo y cuello uterino corto
2	Ralph, Constanza, y Carvajal (2014)	Oral	Progesterona micronizada 200 mcg vía oral.	Progesterona micronizada oral versus placebo	Reducción parto prematuro y de recién nacidos bajo peso al nacer	Mujeres con embarazo único entre 24-34 semanas
3	Cetingoz, Cam, Sakalli, Karateke, Celik y Sancak (2011)	Vagina	progesterona micronizada (100 mcg) diariamente entre las 24 y 34 semanas de gestación	Progesterona micronizada vaginal versus placebo	Reducción de parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación. No hubo diferencias significativas en la muerte neonatal	Parto prematuro espontáneo previo, embarazo gemelar y malformación uterina.
4	Romero et (2017)	vagina	200mcg diario	Progesterona micronizada vaginal versus placebo	Reducción de parto prematuro <33 <35, <34, <32 y <30 SG muerte neonatal síndrome de dificultad respiratoria morbilidad y mortalidad neonatal compuesta, uso de ventilación mecánica	Mujeres con gestación gemelar y una longitud cervical ecográfica a mitad del trimestre ≤ 25 mm.
5	Maher, Abdelaziz, Ellaithy y Bazeed (2013)	Vaginal e intramuscular	90 mcg de gel de progesterona vaginal una vez al día o 250 mcg de progesterona intramuscular semanalmente	Progesterona micronizada vaginal versus intramuscular	La vía vaginal es más efectiva para prevenir el parto pretérmino menor de 34 SG en comparación con vía muscular	Prevención parto prematuro
6	Meis et al (2003)	Intramuscular	inyecciones semanales de 250 mcg	Progesterona micronizada intramuscular versus placebo	Reducción de parto pretérmino < 37 SG Menor riesgo del neonato de enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular y necesidad de oxígeno suplementario.	Prevención parto prematuro mujeres embarazo único
7	Palacio et al (2016)	Vaginal	Cápsulas vaginales diarias de 200 mcg	Progesterona micronizada vaginal versus placebo	200mcg de progesterona vía vaginal después de un episodio de parto prematuro detenido no redujo significativamente la tasa de parto prematuro	Mujeres embarazo único trabajo de parto prematuro detenido con éxito con tratamiento tocolítico y longitud cervical <25 mm
8	Da Fonseca, Bittar, Carvalho y Zugaib (2003)	Vaginal	Progesterona micronizada supositorio (100 mcg)	Progesterona micronizada vaginal versus placebo	Reducción de parto pretérmino < 37 SG y frecuencia de las contracciones uterinas	Prevención parto prematuro
9	Cetingoz et al (2011)	Vaginal	Progesterona micronizada supositorio (200 mcg)	Progesterona micronizada vaginal versus placebo	Reducción de parto pretérmino < 37 SG	Mujeres con embarazo Gemelar con antecedentes de parto pretérmino entre 24-34 semanas

Fuente: Artículos científicos incluidos en esta revisión sistemática

Tabla 4.1.

Beneficios clínicos reportados en los artículos incluidos tras el uso de progesterona Micronizada en pacientes embarazadas

Beneficios clínicos obtenidos tras el uso de progesterona Micronizada en pacientes embarazadas	Reportada		No Reportada	
	F	%	F	%
Reducción parto pretérmino	9	100	0	0
Reducción de morbilidad / mortalidad perinatal	3	33.3	6	66.6
Reducción de riesgo neonatal de enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular	1	11.1	8	88.8
Reducción de necesidad de oxígeno suplementario neonatal.	2	22.2	7	77.7
Reducción de frecuencias de contracciones uterinas	1	11.1	8	88.8

Nota: En esta tabla, no se aprecian los totales ya que estas características fueron reportadas más de una vez en un mismo artículo. Los porcentajes fueron calculados a partir de la muestra, que corresponde a los 9 artículos incluidos. F: Frecuencia, % Porcentaje.

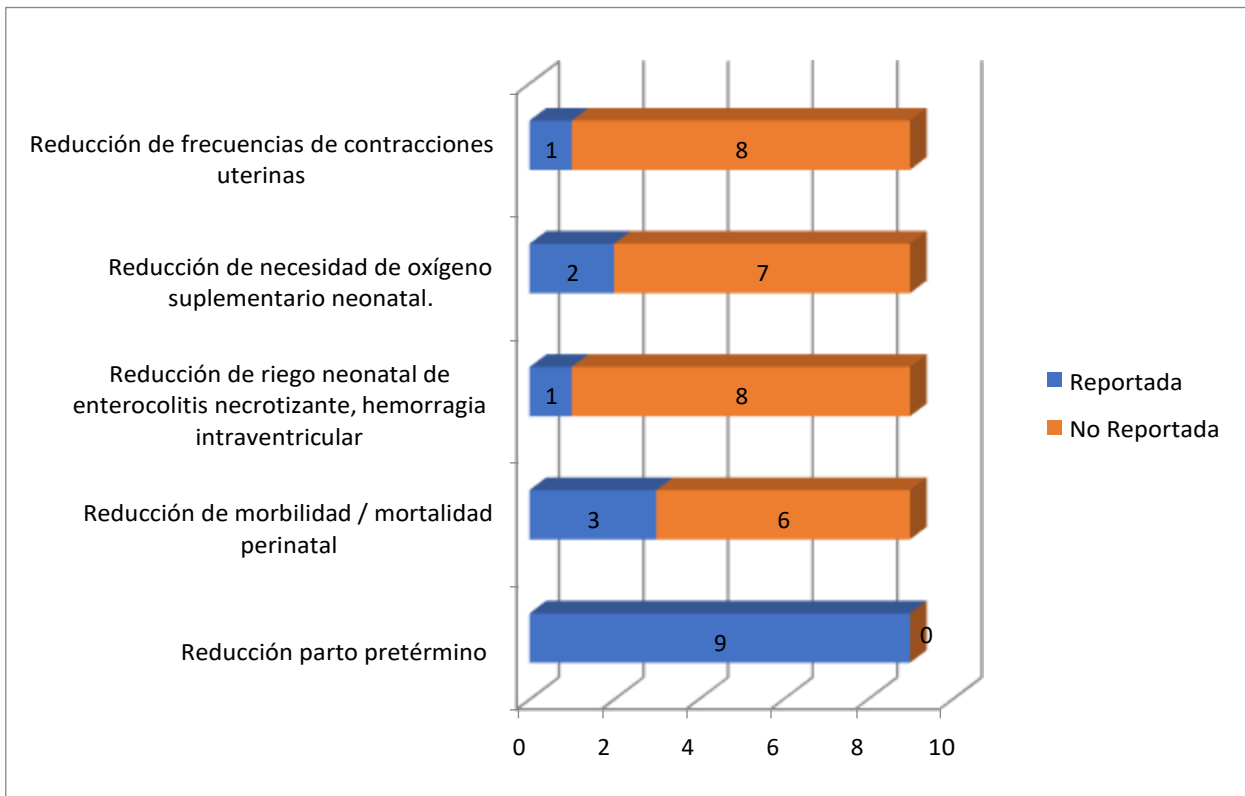
Fuente: Tabla 4

Resultados:

La reducción del parto pretérmino fue el principal beneficio clínico obtenido tras el uso de progesterona micronizada reportado el 100% (n=9) de los artículos seguido por reducción de la morbilidad/mortalidad perinatal con un 33.3% (n=3). De los beneficios no reportados se encuentran la reducción de la frecuencia de las contracciones junto con la reducción del riesgo neonatal de enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular con un 88.8%(n=8).

Gráfico 4.

Beneficios clínicos reportados en los artículos incluidos tras el uso de progesterona Micronizada en pacientes embarazadas



Fuente: Tabla 4.1

Análisis y discusión de resultados:

La presente investigación confirmó que el uso de progesterona micronizada es eficaz para el tratamiento del parto pretérmino, su efectividad fue reportada en el 100% de los artículos incluidos en esta revisión, cabe mencionar que hay 2 tipos de terapia con progesterona que se utilizan actualmente para prevenir el parto prematuro: inyección intramuscular semanal de caproato de 17-alfa hidroxiprogesterona y administración diaria de gel vaginal, supositorio vaginal o cápsula oral de progesterona micronizada natural. Sin embargo, la eficacia de la terapia con progesterona para prevenir el parto prematuro puede variar según la vía de administración, la forma, la dosis de progesterona y las indicaciones del tratamiento.

El gel de progesterona vaginal se administra mediante un aplicador específico y en esta investigación se identificó un artículo realizado por Maher, Abdelaziz, Ellaithy y Bazeed (2013) los cuales utilizaron una dosis de 90 mcg El supositorio de progesterona vaginal se dosificó ya sea de 100 o 200 mcg cuando se usa en embarazos únicos y su dosis fue duplicada en embarazos gemelares o como tratamiento después de la inhibición del trabajo de parto prematuro así lo evidenciaron los autores Cetingoz et al (2011), Romero et al (2017) y Cetingoz, Cam, Sakalli, Karateke, Celik y Sancak (2011). Se encontró una variación en todos los artículos en cuanto a la dosis de progesterona, es por ello que expresamos que la dosis óptima y su eficacia en embarazos gemelares y trabajo de parto prematuro requieren más pruebas y estudios enfocados a determinar cuál es la dosis farmacológica óptima para el manejo del parto prematuro.

El tiempo de inicio y la duración de la terapia con suplementos de progesterona en los estudios publicados y realizados por Cetingoz, Cam, Sakalli, Karateke, Celik y Sancak (2011) Ralph, Constanza, y Carvajal (2014) variaron según las indicaciones y el tipo de medicamento. La terapia generalmente comenzó entre las 24 semanas de gestación para aquellas que tenían antecedentes de parto prematuro, mientras que para las que tenían cuello uterino corto tal como evidencio Maher, Abdelaziz, Ellaithy y Bazeed (2013) comenzó entre las 14 y 18 semanas de gestación, el inicio de esta terapia puede estar en relación con la medición estandarizada o normada tal como ocurre en nuestro medio, de la longitud del cuello uterino mediante ecografía transvaginal convencionalmente después del medio trimestre en pacientes con factores de riesgo para parto prematuro.

En todos los artículos incluidos en esta revisión, se identificó que la terapia suele durar hasta las 34 o 36 semanas de gestación o rotura de membranas o parto, lo que ocurra primero. Sin embargo, ciertamente hay una falta de investigación sobre la edad gestacional óptima para comenzar y hasta cuándo se debe usar la medicación.

XI. Conclusiones:

- El uso de progesterona micronizada por vía vaginal a 100- 200 mcg es efectiva para la prevención del parto pretérmino en embarazo el inicio de la terapia y su duración aún no está del todo claro.
- Se identificaron otros beneficios tras el uso de progesterona en pacientes embarazadas con alto riesgo de parto prematuro entre los cuales se mencionan la reducción de oxígeno suplementario neonatal, reducción de las contracciones uterinas, reducción de morbilidad/ mortalidad perinatal y otros riesgos como neonatal de enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular.

XII. Recomendaciones:

Al analizar los resultados obtenidos en la literatura científica incluida en esta revisión sistemática, recomendamos lo siguiente:

MINSA y personal médico:

- Durante el control prenatal identificar los factores de riesgo potenciales para parto pretérmino en mujeres embarazadas, con el fin de instaurar una terapia efectiva y prevenir un desenlace fatal
- Realizar de manera obligatoria la medición de la longitud cervical a todas las pacientes identificadas con factores de riesgo para parto pretérmino.

Universidad Católica Redemptoris Mater (UNICA)

- Continuar con esta nueva modalidad de investigación con el fin de promover el razonamiento crítico de sus egresados.
- Fortalecer las competencias investigativas de los egresados, actualizado el sílabo de la asignatura de investigación e incluyendo temáticas acerca de lectura crítica de artículos científicos, herramientas para valorar la calidad metodológica de los artículos. Estrategias de búsquedas bibliográficas en diferentes bases de datos.
- Promover la publicación científica entre sus estudiantes.

XIII. Referencias bibliográficas

- Boelig, RC, Della Corte, L., Ashoush, S., McKenna, D., Saccone, G., Rajaram, S. y Berghella, V. (2019). Progesterona oral para la prevención del parto prematuro recurrente: revisión sistemática y metaanálisis. *Revista estadounidense de obstetricia y ginecología MFM*, 1 (1), 50–62. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2019.03.001>
- Buitrón-García, FR, Bailón-Uriza, R, Santoyo-Haro, S, & Díaz-Sánchez, V. (2017). Evidencias en indicaciones de la progesterona. *Ginecología y obstetricia de México*, 85(8), 489-497. Recuperado http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017000800489&lng=es&tlng=es
- Conde-Agudelo, A., Romero, R., Da Fonseca, E., O'Brien, J. M., Cetingoz, E., Creasy, G. W., Hassan, S. S., Erez, O., Pacora, P., & Nicolaidis, K. H. (2018). Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 219(1), 10–25. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.03.028>
- Cetingoz, E., Cam, C., Sakalli, M., Karateke, A., Celik, C., & Sancak, A. (2011). Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. *Archives of gynecology and obstetrics*, 283(3), 423–429. <https://doi.org/10.1007/s00404-009-1351-2>
- Cetingoz, E., Cam, C., Sakalli, M., Karateke, A., Celik, C., Karateke, F. Sakalli, O, & Sancak, A. (2011). Progesterone effects on preterm birth. *Archives of gynecology and obstetrics*, 284(3), 424–429. <https://doi.org/10.1007/s00404-009-1351-2>
- Da Fonseca, E. B., Bittar, R. E., Carvalho, M. H., & Zugaib, M. (2003). 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. *American journal of obstetrics and gynecology*, 188(2), 419–424. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.41>
- El-Refaie, W., Abdelhafez, M. S., & Badawy, A. (2016). Vaginal progesterone for prevention of preterm labor in asymptomatic twin pregnancies with sonographic short cervix: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Archives of gynecology and obstetrics*, 293(1), 61–67. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3767-1>
- Marín-Gaviria, L, P. Martínez-Samboní, J J. Montenegro-Useche V. D., Ojeda-Torres E. J, Rendón-Becerra, C. A., Ortiz-Martínez, R. A (2015). Progesterona para la prevención del parto pre-término: una revisión narrativa y recomendaciones.

- Martinez Menjívar N A (2011). Progesterona micronizada vía oral como tocolítico coadyuvante en la amenaza de parto prematuro en el Hospital Nacional De Maternidad en el período de Julio-Agosto 2011. Tesis para optar al grado de Medico especialista en ginecoobtetricia.
- Ministerio de Salud de Nicaragua- MINSA (2018). PROTOCOLO PARA EL ABORDAJE DEL ALTO RIESGO OBSTÉTRICO. Normativa 077 SEGUNDA EDICION.
- Meis, P. J., Klebanoff, M., Thom, E., Dombrowski, M. P., Sibai, B., Moawad, A. H., Spong, C. Y., Hauth, J. C., Miodovnik, M., Varner, M. W., Leveno, K. J., Caritis, S. N., Iams, J. D., Wapner, R. J., Conway, D., O'Sullivan, M. J., Carpenter, M., Mercer, B., Ramin, S. M., Thorp, J. M., ... National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network (2003). Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *The New England journal of medicine*, 348(24), 2379–2385. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035140>
- Maher, M. A., Abdelaziz, A., Ellaithy, M., & Bazeed, M. F. (2013). Prevention of preterm birth: a randomized trial of vaginal compared with intramuscular progesterone. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 92(2), 215–222. <https://doi.org/10.1111/aogs.12017>
- Nápoles Méndez, D. (2013). Los tocolíticos en el parto pretérmino: un dilema actual. *MEDISAN*, 17(9), 5062-5078. Recuperado en 19 de septiembre de 2020, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000900014&lng=es&tlng=es.
- Ralph T, Constanza, & Carvajal C, Jorge A. (2014). Tocolisis de mantención con progesterona micronizada oral para la prevención del parto prematuro después de parto prematuro frenado. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 79(3), 243-245. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262014000300014>
- Romero, R., Conde-Agudelo, A., El-Refaie, W., Rode, L., Brizot, M. L., Cetingoz, E., Serra, V., Da Fonseca, E., Abdelhafez, M. S., Tabor, A., Perales, A., Hassan, S. S., & Nicolaidis, K. H. (2017). Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 49(3), 303–314. <https://doi.org/10.1002/uog.17397>

- Palacio, M., Cobo, T., Antolín, E., Ramirez, M., Cabrera, F., Mozo de Rosales, F., Bartha, J. L., Juan, M., Martí, A., Oros, D., Rodríguez, À., Scazzocchio, E., Olivares, J. M., Varea, S., Ríos, J., Gratacós, E., & PROMISE Collaborative Group (2016). Vaginal progesterone as maintenance treatment after an episode of preterm labour (PROMISE) study: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 123(12), 1990–1999. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13956>
- Stephenson, MD, McQueen, D., Winter, M. y Kliman, HJ (2017). La progesterona micronizada vaginal de inicio lúteo mejora el éxito del embarazo en mujeres con pérdida recurrente del embarazo. *Fertility and Sterility*, 107 (3), 684–690.e2. doi: 10.1016 / j.fertnstert.2016.11.029
- Sánchez Guzmán, AV (2015). Uso de progesterona en la prevención del parto pretérmino en pacientes con longitud cervical corta. *REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA LXXI* (616) 533 - 537, de, <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/616/art05.pdf>
- STROBE. (2009). Herramienta de verificación STROBE. Consultado el 1 de septiembre de 2020, de <https://www.strobe-statement.org/index.php?id=available-checklists>
- Suhag, A., Saccone, G., & Berghella, V. (2015). Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *American journal of obstetrics and gynecology*, 213(4), 479–487. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.03.03>
- Viroga, S (2013). Progesterona, primer fármaco aprobado para prevenir el parto pretérmino. Certezas e incertidumbres.** Boletín farmacológico. De http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=119&Itemid=63

XIV. Anexos

ANEXO 1. Declaración STROBE: lista de verificación de elementos que deben incluirse en informes de estudios de casos y controles

	Artículo No	Recomendación
Título y resumen	1	(a) Indique el diseño del estudio con un término de uso común en el título o en el resumen.
		(b) Proporcionar en resumen un resumen informativo y equilibrado de lo que se hizo y lo que se encontró
Introducción		
Antecedentes / justificación	2	Explicar los antecedentes científicos y la justificación de la investigación que se informa.
Objetivos	3	Enunciar objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis pre específica
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presentar los elementos clave del diseño del estudio al principio del artículo.
Ajuste	5	Describir el entorno, las ubicaciones y las fechas relevantes, incluidos los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recopilación de datos.
Participantes	6	(a) Indique los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de determinación de casos y selección de controles. Dar la justificación para la elección de casos y controles.
		(b) Para estudios emparejados, proporcione los criterios de emparejamiento y el número de controles por caso
VARIABLES	7	Defina claramente todos los resultados, exposiciones, predictores, posibles factores de confusión y modificadores de efectos. Dar criterios de diagnóstico, si corresponde
Fuentes de datos / medición	8 *	Para cada variable de interés, proporcione fuentes de datos y detalles de los métodos de evaluación (medición). Describir la comparabilidad de los métodos de evaluación si hay más de un grupo.
Parcialidad	9	Describa cualquier esfuerzo para abordar las posibles fuentes de sesgo.
Tamaño del estudio	10	Explique cómo se llegó al tamaño del estudio.
VARIABLES CUANTITATIVAS	11	Explique cómo se manejaron las variables cuantitativas en los análisis. Si corresponde, describa qué agrupaciones se eligieron y por qué

Métodos de estadística	12	(a) Describa todos los métodos estadísticos, incluidos los utilizados para controlar los factores de confusión
		(b) Describa cualquier método utilizado para examinar subgrupos e interacciones.
		(c) Explique cómo se abordaron los datos faltantes.
		(d) Si corresponde, explique cómo se abordó la correspondencia de casos y controles
		(e) Describa cualquier análisis de sensibilidad.
Resultados		
Participantes	13 *	(a) Informar el número de personas en cada etapa del estudio, por ejemplo, números potencialmente elegibles, examinados para determinar la elegibilidad, confirmados como elegibles, incluidos en el estudio, completando el seguimiento y analizados
		(b) Explícalas razones de la no participación en cada etapa.
		(c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14 *	(a) Proporcione las características de los participantes del estudio (por ejemplo, demográficas, clínicas, sociales) e información sobre exposiciones y posibles factores de confusión.
		(b) Indique el número de participantes con datos faltantes para cada variable de interés.
Datos de resultado	15*	Informe los números en cada categoría de exposición o medidas resumidas de exposición
Resultados principals	16	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si corresponde, estimaciones ajustadas por factores de confusión y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza del 95%). Aclare qué factores de confusión se ajustaron y por qué se incluyeron
		(b) Informe de límites de categoría cuando se categorizaron variables continuas
		(c) Si es relevante, considere traducir las estimaciones de riesgo relativo en riesgo absoluto para un período de tiempo significativo.
Otros análisis	17	Informar otros análisis realizados, por ejemplo, análisis de subgrupos e interacciones, y análisis de sensibilidad.
Discusión		
Resultados clave	18	Resumir los resultados clave con referencia a los objetivos del estudio.
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes de posibles sesgos o imprecisiones. Analice la dirección y la magnitud de cualquier sesgo potencial

Interpretación	20	Dar una interpretación general cautelosa de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otra evidencia relevante.
Generalizabilidad	21	Discutir la generalizabilidad (validez externa) de los resultados del estudio.
Otra información		
Fondos	22	Indique la fuente de financiación y el papel de los financiadores del presente estudio y, en su caso, del estudio original en el que se basa el presente artículo.

Nota: Para Valorar la calidad metodológica de los artículos incluidos en esta revisión, corroboraremos el cumplimiento de cada uno de los ítems contemplados en esta herramienta, se excluirán aquellos artículos que cumplan menos de 10 ítems.

ANEXO 2. Declaración STROBE: lista de verificación de elementos que deben incluirse en informes de **estudios transversales**

	Artículo No	Recomendación
Título y resumen	1	(a) Indique el diseño del estudio con un término de uso común en el título o en el resumen.
		(b) Proporcionar en resumen un resumen informativo y equilibrado de lo que se hizo y lo que se encontró
Introducción		
Antecedentes / justificación	2	Explicar los antecedentes científicos y la justificación de la investigación que se informa.
Objetivos	3	Enunciar objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presentar los elementos clave del diseño del estudio al principio del artículo.
Ajuste	5	Describir el entorno, las ubicaciones y las fechas relevantes, incluidos los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recopilación de datos.
Participantes	6	(a) Indique los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes.
Variables	7	Defina claramente todos los resultados, exposiciones, predictores, posibles factores de confusión y modificadores de efectos. Dar criterios de diagnóstico, si corresponde
Fuentes de datos / medición	8 *	Para cada variable de interés, proporcione fuentes de datos y detalles de los métodos de evaluación (medición).

		Describir la comparabilidad de los métodos de evaluación si hay más de un grupo.
Parcialidad	9	Describa cualquier esfuerzo para abordar las posibles fuentes de sesgo.
Tamaño del estudio	10	Explique cómo se llegó al tamaño del estudio.
VARIABLES CUANTITATIVAS	11	Explique cómo se manejaron las variables cuantitativas en los análisis. Si corresponde, describa qué agrupaciones se eligieron y por qué
MÉTODOS DE ESTADÍSTICA	12	(a) Describa todos los métodos estadísticos, incluidos los utilizados para controlar los factores de confusión
		(b) Describa cualquier método utilizado para examinar subgrupos e interacciones.
		(c) Explique cómo se abordaron los datos faltantes.
		(d) Si procede, describa los métodos analíticos teniendo en cuenta la estrategia de muestreo.
		(e) Describa cualquier análisis de sensibilidad.
Resultados		
Participantes	13 *	(a) Informar el número de personas en cada etapa del estudio, por ejemplo, números potencialmente elegibles, examinados para determinar la elegibilidad, confirmados como elegibles, incluidos en el estudio, completando el seguimiento y analizados
		(b) Explica las razones de la no participación en cada etapa.
		(c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14 *	(a) Proporcione las características de los participantes del estudio (por ejemplo, demográficas, clínicas, sociales) e información sobre exposiciones y posibles factores de confusión.
		(b) Indique el número de participantes con datos faltantes para cada variable de interés.
Datos de resultado	15*	Informar el número de eventos de resultado o medidas de resumen
Resultados principales	dieciséis	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si corresponde, estimaciones ajustadas por factores de confusión y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza del 95%). Aclare qué factores de confusión se ajustaron y por qué se incluyeron
		(b) Informe de límites de categoría cuando se categorizaron variables continuas

		(c) Si es relevante, considere traducir las estimaciones de riesgo relativo en riesgo absoluto para un período de tiempo significativo.
Otros análisis	17	Informar otros análisis realizados, por ejemplo, análisis de subgrupos e interacciones, y análisis de sensibilidad.
Discusión		
Resultados clave	18	Resumir los resultados clave con referencia a los objetivos del estudio.
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes de posibles sesgos o imprecisiones. Analice la dirección y la magnitud de cualquier sesgo potencial
Interpretación	20	Dar una interpretación general cautelosa de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otra evidencia relevante.
Generalizabilidad	21	Discutir la generalizabilidad (validez externa) de los resultados del estudio.
Otra información		
Fondos	22	Indique la fuente de financiación y el papel de los financiadores del presente estudio y, en su caso, del estudio original en el que se basa el presente artículo.

*Proporcione información por separado para grupos expuestos y no expuestos.

Nota: Para Valorar la calidad metodológica de los artículos incluidos en esta revisión, corroboraremos el cumplimiento de cada uno de los ítems contemplados en esta herramienta, se excluirán aquellos artículos que cumplan menos de 10 ítems.

ANEXO 3: Declaración STROBE: lista de verificación de los elementos que deben incluirse en los informes de los estudios de cohortes

	Artículo No	Recomendación
Título y resumen	1	(a) Indique el diseño del estudio con un término de uso común en el título o el resumen.
		(b) Proporcionar en resumen un resumen informativo y equilibrado de lo que se hizo y lo que se encontró
Introducción		
Antecedentes / justificación	2	Explicar los antecedentes científicos y la justificación de la investigación que se informa.
Objetivos	3	Enunciar objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada

Métodos		
Diseño del estudio	4	Presentar los elementos clave del diseño del estudio al principio del artículo.
Ajuste	5	Describir el entorno, las ubicaciones y las fechas relevantes, incluidos los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recopilación de datos.
Participantes	6	(a) Indique los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes. Describir métodos de seguimiento.
		(b) Para estudios emparejados, proporcione los criterios de emparejamiento y el número de expuestos y no expuestos
Variables	7	Defina claramente todos los resultados, exposiciones, predictores, posibles factores de confusión y modificadores de efectos. Dar criterios de diagnóstico, si corresponde
Fuentes de datos / medición	8 *	Para cada variable de interés, proporcione fuentes de datos y detalles de los métodos de evaluación (medición). Describir la comparabilidad de los métodos de evaluación si hay más de un grupo.
Parcialidad	9	Describa cualquier esfuerzo para abordar las posibles fuentes de sesgo.
Tamaño del estudio	10	Explique cómo se llegó al tamaño del estudio.
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se manejaron las variables cuantitativas en los análisis. Si corresponde, describa qué agrupaciones se eligieron y por qué
métodos de estadística	12	(a) Describa todos los métodos estadísticos, incluidos los utilizados para controlar los factores de confusión
		(b) Describa cualquier método utilizado para examinar subgrupos e interacciones.
		(c) Explique cómo se abordaron los datos faltantes
		(d) Si corresponde, explique cómo se abordó la pérdida durante el seguimiento.
		(e) Describa cualquier análisis de sensibilidad.
Resultados		
Participantes	13 *	(a) Informar el número de personas en cada etapa del estudio, por ejemplo, números potencialmente elegibles, examinados para determinar la elegibilidad, confirmados elegibles, incluidos en el estudio, completando el seguimiento y analizados
		(b) Explique las razones de la no participación en cada etapa.
		(c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14 *	(a) Proporcione las características de los participantes del estudio (por ejemplo, demográficas, clínicas, sociales) e información sobre exposiciones y posibles factores de confusión.

		(b) Indique el número de participantes con datos faltantes para cada variable de interés.
		(c) Resuma el tiempo de seguimiento (por ejemplo, cantidad promedio y total)
Datos de resultado	15*	Informar el número de eventos de resultado o medidas de resumen a lo largo del tiempo
Resultados principales	Dieciséis	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si corresponde, estimaciones ajustadas por factores de confusión y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza del 95%). Aclare qué factores de confusión se ajustaron y por qué se incluyeron
		(b) Informe de los límites de las categorías cuando se categorizaron las variables continuas
		(c) Si es relevante, considere traducir las estimaciones de riesgo relativo en riesgo absoluto para un período de tiempo significativo.
Otros análisis	17	Informar otros análisis realizados, por ejemplo, análisis de subgrupos e interacciones, y análisis de sensibilidad.
Discusión		
Resultados clave	18	Resumir los resultados clave con referencia a los objetivos del estudio.
Limitaciones	19	Analice las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes de posibles sesgos o imprecisiones. Discutir la dirección y la magnitud de cualquier sesgo potencial
Interpretación	20	Dar una interpretación general cautelosa de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otra evidencia relevante.
Generalizabilidad	21	Discutir la generalizabilidad (validez externa) de los resultados del estudio.
Otra información		
Fondos	22	Indique la fuente de financiación y el papel de los financiadores del presente estudio y, en su caso, del estudio original en el que se basa el presente artículo.

Nota: Para Valorar la calidad metodológica de los artículos incluidos en esta revisión, corroboraremos el cumplimiento de cada uno de los ítems contemplados en esta herramienta, se excluirán aquellos artículos que cumplan menos de 10 ítems.

Anexo 4. Herramienta PRIMA para evaluar la calidad metodológica de las Revisiones Sistemáticas

sección / tema	Artículo #	Elemento de lista de verificación
INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA		
Título		
Identificación	1a	Identificar el informe como protocolo de una revisión sistemática.
Actualizar	1b	Si el protocolo es para una actualización de una revisión sistemática previa, identifíquese como tal
Registro	2	Si está registrado, proporcione el nombre del registro (por ejemplo, PROSPERO) y el número de registro
Autores		
Contacto	3a	Proporcione el nombre, la afiliación institucional y la dirección de correo electrónico de todos los autores del protocolo; proporcionar la dirección postal física del autor correspondiente
Contribuciones	3b	Describir las contribuciones de los autores del protocolo e identificar al garante de la revisión.
Enmiendas	4 4	Si el protocolo representa una enmienda de un protocolo previamente completado o publicado, identifíquelo como tal y enumere los cambios; de lo contrario, plan estatal para documentar enmiendas importantes al protocolo
Apoyo		
Fuentes	5a	Indique las fuentes de apoyo financiero o de otro tipo para la revisión.
Patrocinador	5b	Proporcione el nombre del patrocinador de revisión y / o patrocinador
Rol del patrocinador / financiador	5c	Describa los roles del financiador (es), patrocinador (es) y / o institución (es), si los hay, en el desarrollo del protocolo.
INTRODUCCIÓN		
Razón fundamental	6 6	Describa los fundamentos de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.
Objetivos	7 7	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que la revisión abordará con referencia a los participantes, intervenciones, comparadores y resultados (PICO)
MÉTODOS		
Criterio de elegibilidad	8	Especifique las características del estudio (p. Ej., PICO, diseño del estudio, entorno, marco de tiempo) y las características del informe

sección / tema	Artículo #	Elemento de lista de verificación
		(p. Ej., Años considerados, idioma, estado de publicación) que se utilizarán como criterios de elegibilidad para la revisión
Fuentes de información	9 9	Describa todas las fuentes de información previstas (por ejemplo, bases de datos electrónicas, contacto con autores de estudios, registros de ensayos u otras fuentes de literatura gris) con fechas planificadas de cobertura
Estrategia de búsqueda	10	El borrador actual de la estrategia de búsqueda se utilizará para al menos una base de datos electrónica, incluidos los límites planificados, de modo que pueda repetirse
Registros de estudio		
Gestión de datos	11a	Describa los mecanismos que se utilizarán para administrar registros y datos a lo largo de la revisión.
Proceso de selección	11b	Indique el proceso que se utilizará para seleccionar los estudios (por ejemplo, dos revisores independientes) a través de cada fase de la revisión (es decir, detección, elegibilidad e inclusión en el metanálisis)
Proceso de recogida de datos	11c	Describa el método planificado para extraer datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, realizados de forma independiente, por duplicado), cualquier proceso para obtener y confirmar datos de los investigadores
Elementos de datos	12	Enumere y defina todas las variables para las que se buscarán datos (por ejemplo, elementos PICO, fuentes de financiación), cualquier suposición y simplificación de datos planificada previamente
Resultados y priorización	13	Enumere y defina todos los resultados para los que se buscarán datos, incluida la priorización de resultados principales y adicionales, con justificación
Riesgo de sesgo en estudios individuales.	14	Describa los métodos anticipados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales, incluido si esto se hará a nivel de resultado o estudio, o ambos; indicar cómo se utilizará esta información en la síntesis de datos
Datos		
Síntesis	15a	Describir los criterios bajo los cuales se sintetizarán cuantitativamente los datos del estudio.
	15b	Si los datos son apropiados para la síntesis cuantitativa, describa medidas de resumen planificadas, métodos de manejo de datos y métodos de combinación de datos de estudios, incluida cualquier

sección / tema	Artículo #	Elemento de lista de verificación
		exploración planificada de consistencia (por ejemplo, I^2 , tau de Kendall)
	15c	Describa cualquier análisis adicional propuesto (p. Ej., Análisis de sensibilidad o subgrupos, metarregresión)
	15d	Si la síntesis cuantitativa no es apropiada, describa el tipo de resumen planeado
Meta sesgo (s)	146	Especifique cualquier evaluación planificada de meta-sesgos (p. Ej., Sesgo de publicación entre los estudios, informes selectivos dentro de los estudios)
Confianza en la evidencia acumulativa	17	Describa cómo se evaluará la fuerza del cuerpo de evidencia (p. Ej., GRADE)

Fuente: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-4-1/tables/3>

Anexo 5: Lista de chequeo CONSORT



CONSORT 2010 lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado *

Sección/tema	Item nº	Ítem de la lista de comprobación	Informado en pagina nº
Título y resumen			
	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase "CONSORT for abstracts")	
Introducción			
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y justificación	
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	
Métodos			
Diseño del ensayo	3a	Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación	
Participantes	4a	Criterios de selección de los participantes	
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	
Resultados	6a	Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	
Tamaño muestral	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	
Aleatorización:			
Generación de la secuencia	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	
Enmascaramiento	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	

Cronograma

Descripción de actividad	Fecha de cumplimiento														
	Número de semana	Meses	AGOSTO				SEPTIEMBRE				OCTUBRE				
		SEMANAS	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Presentación de tema de investigación al comité de investigación	1	x													
Redacción y presentación de protocolo para ser sometido a revisión por el comité de investigación	2		x												
Solicitud de aprobación de ejecución de investigación por comité de investigación UNICA	3			x											
Búsqueda y selección de artículos primarios	4	x	x												
Tabulación, procesamiento y análisis de los datos	5				x	x									
Redacción y presentación de informe final para ser sometido a revisión por el comité de investigación	6							x							
Pre defensa de tesis	7									x					
Defensa de tesis	8											x	x		

Fuente: Elaborado a partir de la guía sobre Aspectos Metodológicos a tomar en cuenta en la elaboración, redacción y evaluación de la calidad metodológica de una revisión sistemática, de Universidad católica Redemptoris Mater (UNICA) 1 Ed (2020)

Presupuesto

N°	Concepto de Gasto	Unidad	Costos Unitarios	Cantidad	Toral en Córdobas
1	USB(DataTraveler G4) 16 GB	Unidad	280	1	280
2	Lapiceros	Unidad	4	2	8
3	Fotocopias	0	0	0	0
4	Impresiones	0	0	0	0
	SUBTOTAL				280
1	Llamadas a Celular	Saldo	50	10	500
2	Alimentación	Dia	0	0	0
3	Internet	Mes	781.79	3	2,345,37
4	Servicio de Luz	Mes	80	3	240
	SUBTOTAL				3,085.37
	TOTAL				3,3365.37

Fuente: Elaboración propia