



## INFORME TÉCNICO N° 002- 2017 DIGEMID-DFAU-UFURM/MINSA

### I. DATOS DE LA SOLICITUD

<b>Medicamento solicitado:</b>	Progesterona 200 mg cápsula blanda para uso vaginal
<b>Indicación específica:</b>	Prevención de parto prematuro
<b>Institución que lo solicita:</b>	DGIESP/MINSA
<b>Número de casos anuales:</b>	30 000 casos anuales de partos prematuros

### II. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Progesterona 200 mg
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Progesterona 200 mg cápsula blanda para uso vaginal
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	Cuenta con 5 registros sanitarios
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	---

### III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

#### a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En la Gestante considerada en riesgo de parto prematuro, en base a la historia obstétrica o al hallazgo de cuello uterino corto en el examen ecográfico, la progesterona es eficaz y seguro para la prevención de parto prematuro?

<b>P</b>	Gestante considerada en riesgo de parto prematuro, en base a la historia obstétrica o al hallazgo de cuello uterino corto en el examen ecográfico.
<b>I</b>	Progesterona 200 mg para uso vaginal
<b>C</b>	Placebo
<b>O</b>	Mortalidad perinatal Parto prematuro (gestación menor de 34 semanas) Reacciones adversas a medicamentos

#### b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

##### **Tipos de estudios:**

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>3</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Diciembre 2016.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2015. Fecha de acceso Diciembre 2016.

<sup>3</sup> Dicenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the «5S» model into a «6S» model. Evid Based Nurs. 2009; 12: 99-101.



No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

**Fuentes de información:**

- De acceso libre
- Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática fue realizada hasta junio del 2017

**Términos de Búsqueda**

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	<p>("Premature Birth"[All Fields] OR "Premature Births"[All Fields] OR "Preterm Birth"[All Fields] OR "Preterm Births"[All Fields] OR "late preterm"[All Fields] OR "moderately preterm"[All Fields] OR "very preterm"[All Fields] OR "extremely preterm"[All Fields] OR "Early labor"[All Fields] OR "Premature labor"[All Fields] OR "Premature delivery"[All Fields] OR "Preemie"[All Fields] OR "Preterm labor"[All Fields] OR "Preterm infant"[All Fields]) AND ("Progesterone"[All Fields] OR "Pregn-4-ene-3,20-dione"[All Fields] OR "Progesteron"[All Fields]) OR ("Premature Birth"[Mesh] AND "Progesterone"[Mesh]) AND ("2007/06/18"[PDat] : "2017/06/14"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]) AND English [lang]</p> <p>Total resultados: 495 (julio del 2017)</p> <p>Filtros: Meta-Analysis and Systematic Reviews: 47 Randomized Controlled Trial: 76</p>	7 MET/RS 3 ECAs

detalla la estrategia de búsqueda:

**IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PUBLICA**

**MINSA (2006) <sup>4</sup>**

En la Guía de práctica clínica para la atención del Recién Nacido Prematuro publicado por el Ministerio de Salud señala que un embarazo humano completo dura 40 semanas. Se considera recién nacido prematuro al recién nacido con edad gestacional menor de 37 semanas o 259 días. Se clasifica de la siguiente manera:

- Prematuridad leve (34-36 semanas)
- Prematuridad moderada (30-33 semanas)
- Prematuridad extrema (26-29 semanas)
- Prematuridad muy extrema (22-25 semanas)

<sup>4</sup> Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N°1041-2006/MINSA. Aprueba la Guía de Práctica Clínica para la atención del Recién Nacido Prematuro. Noviembre 2006.



Entre los factores de riesgo asociados a la prematuridad:

- Desnutrición materna
- Anemia de la madre
- Infecciones del tracto urinario
- Infecciones maternas (Toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes simple, sífilis: TORCHS).
- Enfermedad hipertensiva del embarazo
- Embarazo múltiple
- Ruptura prematura de membranas > 18 horas
- Polihidramnios
- Corioamnionitis
- Intervalo intergenésico corto
- Leiomiomatosis uterina
- Útero bicórneo
- Gestaciones previas pretérmino
- Hemorragia del tercer trimestre
- Anormalidad uterina congénita
- Isoinmunización
- Tabaquismo
- Drogadicción
- Edad materna: menor de 15 años y mayor de 35 años
- Estado socio-económico: pobreza
- Analfabetismo
- Control prenatal inadecuado o ausente
- Antecedente de muerte fetal

### **MINSA (2015)<sup>5</sup>**

El boletín estadístico de nacimientos Perú: 2015, publicado por el Ministerio de Salud señala que la prematuridad es una de las principales causas de mortalidad en menores de cinco años y constituyen factores de riesgo de los nacimientos prematuros la obesidad, diabetes, hipertensión, madres fumadoras, la edad de las madres (<17 años y >40 años), los embarazos múltiples y los embarazos demasiados seguidos, entre otros.

Se considera pretérmino al producto de la concepción nacido antes de las 37 semanas de gestación, mientras que los nacidos A término son los que nacieron entre las 37 y 42 semanas de gestación y los postérmino, aquellos que nacieron después de las 42 semanas de gestación.

Durante el 2015, del total de nacidos vivos, el 93,5% nacieron A término (37 a 42 semanas), el 6,5% nació pretérmino (< 37 semanas) y el 0,01% nació postérmino (>42 semanas).

En función de la edad gestacional se consideran las siguientes categorías para los prematuros:

- a. Inmaduro o prematuro extremo: Nacido entre las 22 a 27 semanas de gestación
- b. Prematuro intermedio o muy prematuro: Nacido entre las 28 a 31 semanas de gestación
- c. Prematuro moderado a tardío. Nacido entre las 32 a 36 semanas de gestación.

De los 27 mil 1 nacidos vivos durante el 2015, con una edad gestacional menor a las 37 semanas, el 4,2% nació inmaduro, es decir, con menos de 28 semanas de gestación, mientras que el 9% nació muy prematuro (entre las 28 a 31 semanas de gestación). El mayor porcentaje de recién nacidos pretérmino se encuentra dentro del grupo de los prematuros moderado a tardío (86,8%), es decir que nacieron entre las 32 a 36 semanas de gestación.

<sup>5</sup> Ministerio de Salud. Boletín Estadístico de Nacimientos Perú:2015. Registrados en línea.



Al analizar la prematuridad en las regiones, se observa que, el mayor porcentaje de prematuros se encuentran entre aquellos que nacen entre las 32 y 36 semanas de gestación, es decir que son viables. Más del 83% de los prematuros, en todas las regiones, nacen con 32 a más semanas de gestación. Por otro lado, las regiones de Ayacucho (12,7%), Junín (12,2%), Tacna (12,2%), Ancash (11,9%), Piura (10,6%) y Arequipa (10,3%) presentan los más altos porcentajes de nacidos muy prematuros, mientras que Amazonas (6%) presenta el más alto porcentaje de nacimientos de prematuros extremos.

### DGIESP/MINSA (2017)<sup>6</sup>

En la solicitud presentada por la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública señala:

- La prematuridad es la primera causa de morbilidad perinatal; excluyendo las malformaciones congénitas, el 75% de las muertes perinatales se puede atribuir a ella. Cada año nacen en el mundo 15 millones de recién nacidos prematuros, y más de un millón de niños mueren cada año debido a complicaciones relacionadas a la prematuridad. En el Perú la tasa de parto prematuro se encuentra alrededor de 7%, y según los datos del Boletín Estadístico de Nacimientos Perú: 2016 del Sistema de Registro del Certificado de Nacido Vivo en Línea, el año 2016 se registraron 30 294 partos prematuros; lo que coloca a esta entidad como uno de los principales problemas de salud pública.
- El factor de riesgo más importante de parto prematuro es el antecedente de parto prematuro anterior, sin embargo, el mayor porcentaje de nacimientos prematuros ocurre en madres con historia previa. En pacientes con y sin antecedentes de prematuridad, la longitud del cérvix obtenida por ecografía transvaginal en el segundo trimestre de la gestación ha mostrado ser un factor predictivo de parto prematuro.
- La administración de progesterona por vía vaginal en mujeres consideradas en riesgo de parto prematuro, en base a la historia obstétrica o al hallazgo de cérvix corto en la ecografía transversal, ha demostrado disminuir el riesgo de parto prematuro espontáneo y malos resultados perinatales tanto en estudios controlados y aleatorizados, como en revisiones sistemáticas y meta-análisis.
- Las agencias reguladoras de alta vigilancia como la Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), la Heads of Medicines Agencies (HMA), la European Medicines Agency (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) autoriza el uso de la Progesterona natural micronizada 200 mg por vía vaginal para la prevención de parto prematuro.
- La progesterona natural micronizada 200 mg por vía vaginal está recomendado para la prevención del parto prematuro por el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), el National Institut for Health and Clinical Excellence (NICE), el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) y por el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL)
- La administración de progesterona por vía vaginal se asocia con pocos o ningún efecto adverso y su administración en el embarazo temprano no ha demostrado alteraciones en el desarrollo, en mujeres con antecedentes de falla en la fase lútea. Por tanto, se considera una terapia eficaz, segura y bien tolerada, sin efectos a largo plazo sobre los hijos de las madres tratadas con progesterona para prevenir el parto prematuro.
- La relación costo-efectividad del tamizaje universal de cérvix corto por ecografía transvaginal y el tratamiento con progesterona para prevenir el parto prematuro ha sido estudiada por varias publicaciones con resultados favorables, por lo que es recomendable su implementación como parte de los cuidados prenatales de rutina.

<sup>6</sup> Memorandum N°2083-2017-DGIESP/MINSA de fecha 24 de mayo del 2017



- Hasta la fecha, en el Perú no se ha logrado implementar ninguna estrategia sanitaria dirigida a la prevención del parto prematuro y la morbilidad perinatal asociada, y no existe en el PNUME un producto similar o que pueda remplazar a la progesterona natural micronizada 200 mg por vía vaginal, con perfil de eficacia y seguridad comprobados para la prevención de parto prematuro.

## V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR<sup>7</sup>

### a. FARMACODINAMIA

La progesterona es la hormona natural secretada por el cuerpo lúteo y por la placenta en grandes cantidades a partir del tercer mes de embarazo. Ejerce múltiples acciones fisiológicas, en particular sobre los órganos diana previamente sensibilizados por los estrógenos: gestágena, antiestrogénica, no androgénica y antialdosterona.

La progesterona natural actúa fijándose selectivamente a los receptores progesterónicos. Los tratamientos con progesterona natural micronizada se han mostrado clínicamente eficaces y con las ventajas de no inducir efecto virilizante. La progesterona natural no altera significativamente el perfil lipídico obtenido tras la administración de estrógenos.

### b. FARMACOCINÉTICA

#### Absorción

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

La absorción a través de la mucosa vaginal es +rápida, produciendo concentraciones elevadas de progesterona en plasma, desde la 1<sup>a</sup> hora que sigue a la administración.

#### Distribución

La concentración máxima plasmática se alcanza a las 2-6 horas de la aplicación. Tras la administración de 100 mg por la mañana y 100 mg por la noche, se obtiene una concentración plasmática media de 9,7 ng/ml (30,9 nmol/l) durante las 24 horas. La posología de 200 mg al día induce concentraciones plasmáticas fisiológicas y estables de progesterona, similares a las observadas durante la fase lútea de un ciclo menstrual normo-ovulatorio. Por vía vaginal son menores las variaciones interindividuales de la progesteronemia, por lo cual con dicha vía se pueden predecir mejor los resultados a obtener.

Con dosis superiores a los 200 mg al día se obtienen concentraciones plasmáticas de progesterona comparables a las descritas durante el primer trimestre de gestación.

#### Metabolismo:

Con esta vía no se observa aumento de la concentración plasmática de la 5 $\beta$ -preganona.

#### Eliminación

La eliminación urinaria se hace principalmente bajo la forma de 5 $\alpha$ ,5 $\beta$ -pregnanodiol (pregnanodiol) tal como testimonia la elevación de su concentración (que llega a alcanzar el nivel máximo de 142 ng/ml – 415,6 nmol/l – a la 6<sup>a</sup> hora).

<sup>7</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). PROGESTERONA [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2017]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.



## VI. TRATAMIENTO

### a. SUMARIOS

#### DYNAMED<sup>8</sup>

La base de datos Dynamed indica que las intervenciones que pueden prevenir el parto prematuro son:

#### Progesterona:

- La progesterona inyectable o vaginal parece reducir el riesgo de parto prematuro en mujeres con embarazo único y con historia previa de parto prematuro.
- La sugerencia de dosificación entre las semanas 16 y 24 incluyen:
  - Para mujeres con antecedentes de parto prematuro considerar el uso de 17 alfa-hidroxi progesterona caproato (17P) de 250 mg por vía intramuscular semanal o progesterona por vía vaginal 100 mg al día.
  - En mujeres con cuello uterino corto  $\leq 20$  mm antes de o a las 24 semanas de gestación considerar el uso de progesterona 200 mg diario por vía vaginal.

#### Cerclaje cervical:

- En mujeres con antecedentes de parto prematuro o pérdida espontánea en el segundo trimestre.
- En cerclaje no se recomienda en:
  - Mujeres sin historia de parto prematuro espontáneo o pérdida en el segundo trimestre con hallazgo incidental de la longitud cervical  $\leq 25$  mm
  - Historia única de escisión electroquirúrgica con asa, biopsia de cono o anomalía de Müller.
  - Embarazo de gemelos y longitud cervical corto ( $<25$  mm) detectado por ecografía.
  - El cerclaje puede aumentar el parto prematuro en mujeres con gestación múltiple.

#### Pesario cervical:

- Reduce el riesgo de parto prematuro en mujeres con longitud cervical  $\leq 25$  mm

#### Antibióticos:

- Para la vaginosis bacteriana utilizado antes de las 20 semanas de gestación tienen pruebas contradictorias para la reducción del parto prematuro, pero pueden reducir el riesgo de aborto involuntario.

#### Combinación de dieta y ejercicios:

- Durante el embarazo puede reducir el riesgo de parto prematuro

#### Dieta:

- La adición de suplementos de ácidos grasos omega-3 a la progesterona intramuscular puede no disminuir más las tasas de trabajo de parto prematuro recurrente, pero el consumo de pescado moderadamente frecuente antes de las 22 semanas de gestación se asocia con un menor riesgo de parto prematuro.
- La reducción del colesterol en la dieta puede reducir el parto prematuro en mujeres con embarazos de bajo riesgo.

<sup>8</sup> DynaMed powered by EBSCOhost® Prevention of preterm labor and preterm birth. [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.



Además la base de datos Dynamed señala que las intervenciones destinadas a prevenir el parto prematuro con una débil o ninguna evidencia de eficacia son:

- Progesterona (inyectable o vaginal) no impide el parto prematuro en embarazos de gemelos.
- El tratamiento de la bacteriuria asintomática con antibióticos no parece reducir las tasas de parto prematuro
- El reposo en cama puede no estar asociado con una reducción de las tasas de parto prematuro.
- La terapia profiláctica con beta-miméticos parece no reducir la tasa de parto prematuro en mujeres con mayor riesgo.
- El raspado y alisado radicular en mujeres embarazadas con periodontitis no puede reducir el riesgo de parto prematuro a menos que el tratamiento de como resultado la resolución de la inflamación gingival y la prevención de la progresión de la enfermedad.

### UPTODATE<sup>9</sup>

La base de datos Uptodate en el capítulo sobre factores de riesgo y las intervenciones para la reducción del riesgo en el parto prematuro, se resume:

- Hay muchos factores de riesgo de parto prematuro. Algunos son reversibles, otros son permanentes. En la identificación de los factores de riesgo de parto prematuro espontáneo antes de la concepción o una etapa temprana del embarazo, lo ideal sería realizar intervenciones que podrían ayudar a prevenir esta complicación.
- Los partos prematuros previos, es el factor de riesgo más importante para un futuro parto prematuro, y las recurrencias ocurren a menudo a la misma edad gestacional. La frecuencia de partos prematuros recurrente es de 15 a 30% después de un parto prematuro y hasta el 60% después de dos partos prematuros. Los nacimientos a término disminuyen el riesgo de parto prematuro en embarazos posteriores.
- Las mujeres con historia de parto prematuro espontáneo, el suplemento de progesterona reduce el riesgo de parto prematuro recurrente en aproximadamente 30%.
- La longitud de cuello uterino corto en la ecografía transvaginal entre las 16 y 24 semanas de gestación es un factor de riesgo de parto prematuro:
  - En mujeres sin historia previa de parto prematuro espontáneo que desarrollan cuello uterino corto, el suplemento con progesterona puede prolongar la gestación.
  - En mujeres con antecedentes de parto prematuro espontáneo que desarrollan un cuello uterino corto a pesar de la administración de suplementos de progesterona, la colocación de un cerclaje puede prolongar la gestación.
- Las intervenciones que tienen beneficios de salud en general y pueden reducir el riesgo de parto prematuro espontáneo incluyen: dejar de fumar, tratamiento de abuso de drogas, tratamiento de bacteriuria asintomática, y mantenimiento de un índice de masa corporal normal.
- Evitar un intervalo entre embarazos de menos de 6 meses e idealmente menos de 12 meses, puede reducir el riesgo de desarrollar un parto prematuro.

<sup>9</sup> Robinson J, Norwitz E. UpToDate®. [Internet]. Preterm birth: Risk factors and interventions for risk reduction. Actualizado Junio 02, 2017. [Fecha de consulta: Junio 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



## BEST PRACTICE<sup>10</sup>

La base de datos Best Practice señala sobre el tratamiento con progesterona:

- Se ha demostrado que reduce la incidencia de partos prematuros en mujeres que han tenido previamente un parto pretérmino espontáneo.
- Los preparados vaginales (capsulas micronizadas de progesterona) pueden reducir el parto prematuro. Un meta-análisis Cochrane encontró una reducción en la tasa de parto por debajo de 37 semanas de gestación, pero no hubo diferencias en la morbilidad o mortalidad perinatal. Sin embargo, esto no se ha confirmado en ensayos posteriores usando una preparación de gel.
- También se informa sobre la reducción del parto prematuro tras el tratamiento con supositorios de 200 mg en mujeres con cuello uterino corto y la progesterona vaginal utilizada para tratar el cuello uterino corto puede estar asociada con una reducción de la morbilidad y mortalidad neonatal (RR 0.57; IC95% 0.40-0.81)
- Los ensayos clínicos con población más grande no han podido confirmar este beneficio, pero no han demostrado ningún daño a largo plazo. Estos datos aún no han sido incorporados en un meta-análisis.
- El caproato 17-alfa-hidroxiprogesterona administrado por vía intramuscular a mujeres con un parto pretérmino anterior, resultó en una reducción en la tasa de nacimientos prematuros y en complicaciones neonatales. Los estudios subsiguientes no han confirmado este hallazgo, y la evidencia actual favorece las terapias vaginales sobre las intramusculares.
- En un seguimiento de 4 años no mostró efectos adversos en los niños.
- En los Estados Unidos la FDA ha otorgado la aprobación provisional, sujeta a más investigaciones, para el uso de caproato de hidroxiprogesterona en la prevención de parto pretérmino.
- La progesterona no tiene ningún beneficio cuando se prescribe en el caso de gemelos, y puede aumentar los efectos adversos.

## b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)

### ESTADOS UNIDOS (2015)<sup>11</sup>

El Alabama Perinatal Excellence Collaborative (APEC) en su Guía de Práctica Clínica sobre parto prematuro, recomienda sobre progesterona:

- Todas las mujeres actualmente embarazadas con una gestación simple y con antecedente previo de un parto prematuro espontáneo de menos de 37 semanas de gestación deben ser asesoradas sobre los efectos beneficiosos de la terapia con progesterona. El tratamiento debe iniciarse a las 16-20 semanas y continuar hasta la semana 36 de gestación. Dada la reducción del 35% en el parto prematuro espontaneo recurrente, la terapia debe ser prescrita.
- 17  $\alpha$ -hidroxiprogesterona caproato intra muscular es actualmente la única terapia farmacológica aprobada por la FDA disponible para mujeres con un embarazo simple con un historial de parto prematuro espontáneo menor a 37 semanas de gestación.
- 17  $\alpha$ -hidroxiprogesterona caproato no ha demostrado eficacia en mujeres sin antecedentes de parto prematuro que tengan un cuello uterino corto, ni en mujeres con

<sup>10</sup>Shennan A. Girling J. Pematuro labour. BestPractice [Internet]. Actualizado Junio, 2017. [Consultado junio del 2017]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>

<sup>11</sup> Alabama Perinatal Excellence Collaborative-APEC, APEC Guidelines Prior Spontaneous Preterm Birth. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2017]. URL disponible en: <http://apecguidelines.org/guidelines/>





embarazo múltiple, por lo tanto 17  $\alpha$ -hidroxiprogesterona caproato no debe ser utilizado en estas poblaciones.

- Aunque la preponderancia de la evidencia en apoyo a la progesterona para la prevención recurrente de parto prematuro implica el uso de 17  $\alpha$ -hidroxiprogesterona caproato por vía intra muscular, varios de los ensayos en mujeres con parto prematuro incluye el uso de progesterona por vía vaginal. Por lo tanto no está claro la vía de administración más beneficiosa de progesterona en mujeres con parto prematuro previo. En el marco de un cuello uterino corto, se prefiere la vía vaginal.
- En la actualidad no hay evidencia para el tratamiento de pacientes que tuvieron previamente un parto prematuro espontáneo de gemelos o pacientes actualmente embarazadas con gemelos que tuvieron previamente parto prematuro de embarazo simple con prescripción de 17  $\alpha$ -hidroxiprogesterona caproato. No hay pruebas suficientes para recomendar el tratamiento con 17  $\alpha$ -hidroxiprogesterona caproato en cualquiera de estas dos poblaciones.

### AUSTRALIA (2016)<sup>12</sup>

El Queensland Health en su Guía de Práctica Clínica sobre parto prematuro y parto, señala de la terapia con progesterona para la reducción del riesgo lo siguiente:

- Considerar la terapia con progesterona a la 16 a 24 semanas de gestación en mujeres con gestación simple y un parto prematuro espontáneo previo.
- Considerar la terapia con progesterona en mujeres asintomáticas con un cuello uterino corto incidentalmente diagnosticado en la evaluación transvaginal de la longitud cervical en el segundo trimestre.
- No se ha demostrado que una intervención mejore los resultados en mujeres con cuello uterino corto y gestación múltiple.
- Si está indicado, recomendar progesterona en supositorio vaginal de 200 mg al día hasta la semana 34 de gestación, rotura de membranas o nacimiento, lo que ocurra primero.

### ESTADOS UNIDOS (2012)<sup>13</sup>

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos en su guía de práctica clínica de predicción y prevención del parto prematuro, recomiendan:

#### Recomendaciones basadas en evidencia científica buena y consistente (Nivel A)

- Una mujer con una gestación simple y un parto prematuro espontáneo anterior, debe recibir suplementación de progesterona a partir de las 16-24 semanas de gestación, independientemente de la longitud cervical de la ecografía transvaginal, para reducir el riesgo de parto prematuro espontáneo recurrente.
- El manejo con progesterona por vía vaginal se recomienda como una opción para reducir el riesgo de parto prematuro en mujeres asintomáticas con gestación simple, sin parto prematuro previo, con una longitud cervical muy corta identificada incidentalmente menor o igual a 20 mm antes de las 24 semanas de gestación
- Las pruebas como la detección de fibronectina fetal, prueba de vaginosis bacteriana y vigilancia de la actividad uterina en el hogar, no se recomiendan como estrategias de cribado.

<sup>12</sup> El Queensland Government. Queensland Clinical Guidelines. Maternity and Neonatal Clinical Guideline. Preterm labour and birth. 2016. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2017]. URL disponible en: <https://www.health.qld.gov.au>

<sup>13</sup> The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin. Prediction and Prevention of Preterm Birth. 2012

- El tratamiento con progesterona no reduce la incidencia de parto prematuro en mujeres con gestaciones de gemelos o triples, por lo tanto no se recomienda como intervención para prevenir el parto prematuro en mujeres con gestaciones múltiples.

#### Recomendaciones basadas en evidencia científica limitada o inconsistente (Nivel B)

- Aunque el documento no exige el cribado universal de la longitud cervical en mujeres sin un parto prematuro previo, esta estrategia de cribado puede ser considerada.
- No existe evidencia suficiente para evaluar si la progesterona y el cerclaje juntos tienen un efecto aditivo en la reducción del riesgo de parto prematuro.
- El cerclaje puede aumentar el riesgo de nacimiento prematuro en mujeres con embarazo de gemelos y una longitud cervical inferior a 25 mm detectada por ecografía; no es recomendada.

#### Recomendaciones basadas principalmente en el consenso y opinión de expertos (Nivel B)

- Los profesionales que decidan implementar el cribado universal de la longitud cervical deben seguir el protocolo para la medición transvaginal de la longitud cervical de los ensayos clínicos sobre el tema.

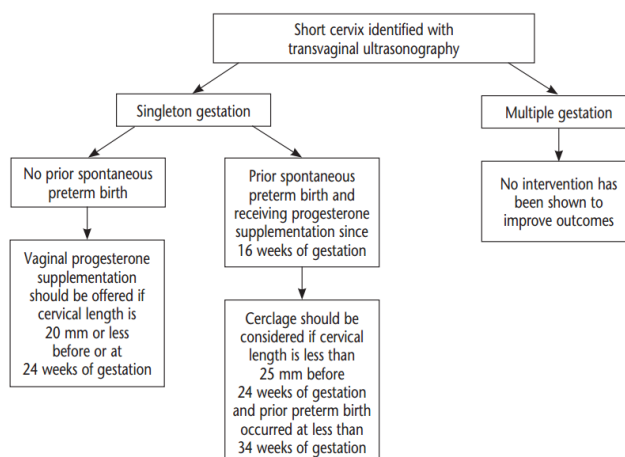


Fig. 1. Algorithm for the management of short cervical length in the second trimester.

#### ESTADOS UNIDOS (2012)<sup>14</sup>

La Sociedad para la Medicina Materno-Fetal (SMFM) en su Guía Clínica “Progesterona y prevención del parto prematuro: traducir los datos de los ensayos clínicos a la práctica clínica”. Señala:

- No hay pruebas suficientes para recomendar el uso de progestágenos en embarazos con feto único sin parto prematuro previo y longitud cervical desconocido.
- En mujeres con embarazo de feto único, sin parto prematuro previo, y longitud cervical corto  $\leq 20$  mm en  $\leq 24$  semanas, la progesterona vaginal, ya sea de 90 mg gel o 200 mg supositorio, se asocia con la reducción del parto prematuro y la mortalidad perinatal, y se puede ofrecer en estos casos.
- Sobre el cribado universal de la longitud cervical por ecografía transvaginal, en un embarazo de feto único sin parto prematuro previo para la prevención de parto

<sup>14</sup> Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. American Journal of Obstetrics & Gynecology MAY 2012

premature sigue siendo objeto de debate. La detección de la longitud cervical en embarazos con feto único, sin parto prematuro previo aún no puede ser universalmente obligatoria.

- Los progestágenos no se han asociado con la prevención de parto prematuro en mujeres que tienen un embarazo de feto múltiple o ruptura prematura de membranas. No hay pruebas suficientes para recomendar el uso de progestágenos en mujeres con cualquiera de estos factores de riesgo, con o sin longitud cervical corto.

**TABLE 3****Current Society for Maternal-Fetal Medicine recommendations regarding use of progestogens for prevention of preterm birth**

Population	Recommendation regarding use of progestogens
<b>Asymptomatic</b>	
Singletons without prior SPTB and unknown or normal TVU CL	No evidence of effectiveness
Singletons with prior SPTB	17P 250 mg IM weekly from 16-20 wk until 36 wk
Singletons without prior SPTB but CL $\leq$ 20 mm at $\leq$ 24 wk	Vaginal progesterone 90-mg gel or 200-mg suppository daily from diagnosis of short CL until 36 wk
Multiple gestations	No evidence of effectiveness
<b>Symptomatic</b>	
PTL	No evidence of effectiveness
PPROM	No evidence of effectiveness

17P, 17-alpha-hydroxy-progesterone caproate; CL, cervical length; IM, intramuscularly; PPRM, preterm premature rupture of membranes; PTL, preterm labor; SPTB, spontaneous preterm birth; TVU, transvaginal ultrasound.

SMFM. Progesterone and preterm birth prevention. Am J Obstet Gynecol 2012.

## REINO UNIDO (2015)<sup>15</sup>

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en su Guía de Práctica Clínica "Parto prematuro y parto" sobre la progesterona vaginal profiláctica y el cerclaje cervical profiláctico, Señala:

- Ofrecer la opción profiláctica de progesterona por vía vaginal o cerclaje cervical a las mujeres:
  - Con antecedentes de parto prematuro espontáneo o perdidas a mediados del trimestre entre 16 y 34 semanas de embarazo
  - En las que se realizó una ecografía transvaginal entre las 16 y 24 semanas de embarazo revelando una longitud cervical de menos de 25 mm.

Discutir los beneficios y riesgos de la progesterona profiláctica y cerclaje cervical con la mujer y tener en cuenta sus preferencias.

- Ofrecer progesterona profiláctica por vía vaginal a mujeres sin antecedentes de parto prematuro espontáneo o pérdida a mitad de trimestre, en las que se realizó una ecografía transvaginal entre las 16 y 24 semanas de embarazo y revelan una longitud cervical menor de 25 mm.
- Considerar el cerclaje cervical profiláctico para las mujeres en las que se realizó una ecografía transvaginal entre las 16 y 24 semanas de embarazo y reveló una longitud cervical menor de 25 mm y que tuvieron:
  - Ruptura prematura de membranas en un embarazo previo.
  - Historia de trauma cervical

<sup>15</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guideline: Preterm labour and birth. 2015



### BÉLGICA (2014)<sup>16</sup>

El Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE) en su síntesis de buenas practica clínicas “Prevención del parto prematuro en mujeres en riesgo: temas seleccionados” señala sobre el uso de progesterona en mujeres con riesgo:

- Ofrecer progesterona vaginal a mujeres embarazadas asintomáticas con antecedentes de parto prematuro espontáneo, desde el inicio del segundo trimestre hasta por lo menos 34 semanas. (Recomendación: fuerte; Nivel de evidencia: baja)
- Considerar el uso de progesterona vaginal en mujeres asintomáticas con un cuello uterino corto identificado por ecografía vaginal. (Recomendación: Débil; Nivel de evidencia: baja)

### MEXICO (2011)<sup>17</sup>

El Consejo de Salubridad General de México en coordinación con el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), desarrollaron la guía de práctica clínica “Indicaciones y manejo del cerclaje cervical”, esta guía señala sobre progesterona lo siguiente:

- En mujeres con longitud cervical menor de 15mm detectada entre las 20 y 25 semanas de gestación sin factores de riesgo, la administración vaginal diaria de 200 mg de progesterona reduce significativamente la tasa de parto pretérmino espontáneo cuando se comparan con un grupo placebo (19.2% vs 34.4%, RR 0.56; IC 95%: 0.36-0.86). Sin embargo, no hubo reducción significativa en la morbilidad perinatal (8.1% vs 13.8%; RR 0.59; IC 95% 0.26-1.25).
- En pacientes con el hallazgo de una longitud cervical menor a 15 mm mediante ultrasonido endovaginal entre las 20 y 25 semanas de gestación y que no cuenten con antecedentes para aplicar un cerclaje cervical, se recomienda la administración vaginal de progesterona micronizada 200 mg diariamente hasta las 33.6 semanas, en un intento por reducir la probabilidad de parto pretérmino espontáneo.
- No existen suficientes estudios comparativos entre el uso de progesterona en la paciente que requiere cerclaje cervical con indicación por ultrasonido en comparación con el reposo en cama, sin embargo existen algunos estudios que concluyen que no existe relación entre una menor tasa de nacimientos antes de la semana 35 en pacientes en quienes se administró progesterona.
- No se recomienda utilizar rutinariamente la progesterona en pacientes a las que se les realizó un cerclaje cervical para disminuir la proporción de parto pretérmino.

### ECUADOR (2015)<sup>18</sup>

El Ministerio de Salud Pública de Ecuador adaptó la Guía de Práctica Clínica “Recién nacido prematuro” esta guía señala sobre progesterona y parto prematuro lo siguiente:

- La progesterona vaginal administrada en la mujer asintomática con ecografía del cuello uterino corto en el segundo trimestre del embarazo disminuye el parto prematuro y la morbilidad neonatal.
- El tratamiento con progesterona vaginal se asocia con una reducción significativa en la tasa de parto prematuro antes de las 33 semanas, del síndrome de dificultad respiratoria,

<sup>16</sup> Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Good Clinical Practice. Synthesis: Prevention Of Preterm Birth In Women At Risk: Selected Topics. 2014

<sup>17</sup> Consejo de Salubridad General de México, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). guía de práctica clínica: Indicaciones y manejo del cerclaje cervical. 2011

<sup>18</sup> Ministerio de Salud Pública de Ecuador. Guía de Práctica Clínica Recien nacido prematuro. 2015



de la morbilidad y mortalidad neonatal, del peso al nacer menor a 1.500 g y del ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales y necesidad de ventilación mecánica.

- No hubo diferencias significativas entre la progesterona vaginal y los grupos de placebo en la tasa de efectos adversos maternos y de anomalías congénitas.
- Se recomienda la administración de progesterona vaginal para mujeres asintomáticas con cuello uterino corto ecográficamente demostrado y en madres con historia de partos pretérmino y cérvix corto, porque reduce el riesgo de parto prematuro y la morbilidad y mortalidad neonatal.

### c. SINOPSIS

#### PRESCRIRE<sup>19</sup> (2017)

En la revista Prescrire se publicó un análisis de la evidencia sobre la prevención de los nacimientos prematuros, esta publicación señala:

- La progesterona es una hormona natural que se utiliza a veces para reducir el riesgo de parto prematuro en algunas mujeres.
- A partir del 2016, la síntesis de los ensayos clínicos no mostraron una evidencia fuerte de la eficacia de la progesterona administrada a partir del segundo trimestre de embarazo para reducir el parto prematuro en mujeres embarazadas con historia de trabajo de parto prematuro o cuello uterino corto. La mayoría de los ensayos revisados mostraron sesgo
- Los resultados de un nuevo ensayo clínico publicado por los fondos públicos en el Reino Unido proporcionan datos más robustos. Este ensayo incluyó 1228 mujeres para comparar el uso de progesterona (200 mg diarios) con placebo. Al final del estudio, la progesterona tuvo un efecto similar a la de placebo, con aproximadamente el 16% de partos prematuros antes de las 34 semanas en ambos grupos.
- En el ensayo, la frecuencia de efectos adversos en las mujeres fue similar en ambos grupos. Se sabe también que la progesterona administrada por vía vaginal, expone a las mujeres a trastornos digestivos, reacciones alérgicas, somnolencia, dolor de cabeza, edema e irritación vaginal.
- Las dosis de progesterona probados en el ensayo clínico no proporciona riesgos a corto plazo ya sea al feto o en los recién nacidos expuestos al medicamento, pero a largo plazo los efectos negativos en los niños con una exposición prolongada en el útero son desconocidos.
- El ensayo realizó un seguimiento de 2 años a los niños expuestos, en el que no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, pero no excluye los trastornos posteriores o poco frecuentes.
- En la práctica, la progesterona vaginal es ineficaz en la prevención del parto prematuro y sus complicaciones. Por lo que no recomienda exponer al feto a esta hormona.

#### PRESCRIRE<sup>20</sup> (2016)

La revista Prescrire publicó un análisis de la evidencia sobre las progestinas y prevención del parto prematuro en mujeres en situación de riesgo, este análisis señala:

- La progesterona, una hormona natural y la hidroxiprogesterona, uno de sus derivados, se han recomendado para la prevención del parto prematuro en mujeres embarazadas consideradas de alto riesgo debido a antecedentes de parto prematuro o un cuello uterino corto medido por ecografía.

<sup>19</sup> Rev Prescrire "Prévention des accouchements prématurés" 2017; 37 (403) : 376-377.

<sup>20</sup> Rev Prescrire " Progestatifs et prevention de l'accouchement premature chez les femmes à risque" 2016; 36 (389) : 204-207.



- Para revisar los resultados de la evaluación clínica y los efectos adversos de estas progestinas en la prevención del parto prematuro en mujeres con alto riesgo identificaron un resumen de la Red Cochrane y actualizaron su búsqueda documentada.
- Alrededor de 650 mujeres con antecedentes de parto prematuro, 4 ensayos aleatorizados han evaluado la hidroxiprogesterona intramuscular administrado desde el segundo trimestre de embarazo. Los datos de mortalidad perinatal o la frecuencia de los partos prematuros fueron demasiados heterogéneos en el grupo placebo para interpretar sus resultados.
- 7 ensayos aleatorizados evaluaron progesterona oral o vaginal versus placebo en aproximadamente 1300 mujeres con antecedentes de parto prematuro, la frecuencia de nacimientos antes de las 34 semanas fue menor en el grupo de progesterona con 10% de los nacimientos en comparación con el 26% en el grupo placebo, sin diferencias en la mortalidad perinatal. Los resultados sobre el criterio de salud de los recién nacidos están afectados por el sesgo de publicación.
- Según 5 ensayos aleatorizados en mujeres con cuello uterino corto en la mitad del embarazo, ni la progesterona por vía vaginal, ni la hidroxiprogesterona por vía intramuscular tuvieron un efecto sólido sobre el riesgo de parto prematuro antes de las 37 semanas.
- La progesterona y la hidroxiprogesterona se evaluaron en 16 ensayos aleatorizados en mujeres con embarazo múltiple, sin efecto probado en la reducción del riesgo de prematuridad.
- En dosis elevadas, los efectos adversos de los progestágenos son moderados para la madre, pero las mujeres en situación de riesgo de trombosis venosa profunda se excluyeron de varios ensayos. La exposición a la progesterona o hidroxiprogesterona después del primer trimestre de embarazo no parece aumentar el riesgo de defectos congénitos en los recién nacidos. No se conoce los efectos de las progestinas a largo plazo.
- En la práctica, la eficacia de la progesterona y de la hidroxiprogesterona desde el segundo trimestre de embarazo para la prevención de los partos prematuros es muy incierto. A partir del 2016, los resultados de su evaluación no son suficientes para justificar la exposición a progestinas cuando aparezca un alto riesgo de parto prematuro.

### CRD (2013)

El Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York hace una revisión del meta-análisis realizado por Romero R<sup>21</sup> que tenía el objetivo de determinar si el uso de progesterona por vía vaginal en mujeres asintomáticas con un cérvix corto ecográfico ( $\leq 25$  mm) a mitad del trimestre de gestación reduce el riesgo de parto prematuro y mejora la morbilidad y mortalidad neonatal. La CRD indica que el meta-análisis abordó una pregunta clara y utilizó métodos apropiados para buscar, adquirir y sintetizar los datos individuales de los pacientes, minimizando al mismo tiempo el potencial de sesgo. Aunque la metodología de revisión fue robusta y la calidad de los ensayos fue alta, la base de evidencia para la conclusión fue limitada, con casi todo el peso del análisis derivado de sólo de dos ensayos. El número limitado de ensayos tiene ramificaciones adicionales ya que la consistencia de los resultados entre ensayos y la generalización no se pudo evaluar con precisión. Del mismo modo, el potencial de sesgo de publicación sigue siendo no cuantificable, aunque la búsqueda robusta puede mitigar esta preocupación. Las conclusiones reflejan la evidencia, pero los resultados pueden no ser confiables, particularmente cuando se trata de resultados con eventos raros

<sup>21</sup> Romero R, Nicolaidis K, Conde-Agudelo A, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. Am J Obstet Gynecol 2012;206:124.e1-19.



## EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

### CANADÁ (2014)<sup>22</sup>

El Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) realizó un informe de respuesta rápida titulada “Cápsulas vaginales de progesterona micronizada para la prevención del aborto espontáneo y el parto prematuro: una revisión de la evidencia clínica”, este informe concluye:

La evidencia limitada sugiere que el riesgo de parto prematuro antes de las 37 semanas o 34 semanas de gestación puede ser inferiores con cápsulas de progesterona micronizada en comparación con placebo o ningún tratamiento. Sin embargo hubo inconsistencias con respecto a la significación estadística y los resultados deben ser interpretados con precaución. Un estudio sugirió que el riesgo de aborto espontáneo en mujeres con embarazo único que tenían antecedentes de parto prematuro fue similar para el tratamiento con capsulas de progesterona micronizada o placebo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de complicaciones neonatales entre la capsula de progesterona micronizada y el placebo. Los resultados entre los estudios del uso de capsulas de progesterona micronizada con respecto al peso <2.500 g al nacer, la sepsis neonatal y la admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) son incoherentes en la información sobre su eficacia y carecen de información sobre la seguridad a largo plazo.

## VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

### a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

De la búsqueda realizada en PubMed (Meta-Analysis and Systematic Reviews: 47 artículos) para este Informe Técnico se incluirán meta-análisis o revisiones sistemáticas que incluyan mujeres con riesgo de parto prematuro, en base a la historia obstétrica o al hallazgo de cuello uterino corto en el examen ecográfico, que usan como prevención progesterona por vía vaginal a una dosis de 200 mg/día. Con embarazo simple o múltiple.

### ROMERO R<sup>23</sup> (2016)

Romero R et al, realizaron una revisión sistemática y meta-análisis actualizada de ensayos clínicos controlados aleatorizados con el objetivo de evaluar la eficacia de la administración vaginal de progesterona para la prevención del parto prematuro y la morbilidad y mortalidad perinatal en mujeres asintomáticas con gestación simple y una longitud cervical  $\leq 25\text{mm}$  a mitad del trimestre de gestación.

En la búsqueda de la revisión se encontraron 708 artículos, de los cuales 11 fueron considerados relevantes, de estos, 5 estudios que evaluaron progesterona por via vaginal fueron considerados en el meta-analisis.

- Fonseca<sup>24</sup> 2007: Progesterona vaginal capsulas **200 mg/día**

<sup>22</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rapid Response Report: vaginal micronized progesterone capsules for the prevention of miscarriage and preterm birth: a review of the clinical evidence. 2014

<sup>23</sup> Romero, R., Nicolaidis, K., Conde-Agudelo, A., et al. “Vaginal progesterone decreases preterm birth  $\leq 34$  weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study.” *Ultrasound Obstet Gynecol* 48.3 (2016): 308–17. DOI: 10.1002/uog.15953

<sup>24</sup> Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357:462–9



- O'Brien<sup>25</sup> 2007: 90 mg/día de progesterona en gel por vía vaginal
- Cetingoz<sup>26</sup> 2011: 100 mg/día de progesterona en supositorio vaginal
- Hassan<sup>27</sup> 2011: 90 mg/día de progesterona en gel por vía vaginal
- Norman J<sup>28</sup> 2016: Progesterona vaginal capsulas **200 mg/día**

La revisión encontró que la progesterona por vía vaginal disminuyó significativamente el riesgo de parto prematuro a  $\leq 34$  semanas de gestación o muerte fetal en comparación con placebo (18,1% vs 27,5%, RR 0,66 IC95%, 0.52-0.83),  $P=0,0005$ , en cinco estudios (974 mujeres). El meta-análisis de los datos de cuatro ensayos (723 mujeres) mostraron que la administración vaginal de progesterona se asoció con una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de parto prematuro que ocurrió entre  $<28$  a  $<36$  semanas de gestación (RR de 0.51 a 0.79), síndrome de dificultad respiratoria (RR, 0.47 IC95%, 0.27-0.81), morbilidad y mortalidad neonatal compuesta (RR, 0.59 (IC del 95%: 0.38-0.91), peso al nacer  $<1500$  g (RR, 0.52 -0.81) y la admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales (RR, 0.67 IC95% 0.50-0.91). No hubo diferencias significativas en los resultados del desarrollo neurológico a los 2 años de edad entre los grupos progesterona vaginal y placebo.

Effect of vaginal progesterone on the risk of preterm birth and adverse perinatal outcomes

Outcome	Trials (n <sup>refs</sup> )	Events (n)/Total (N)		Pooled RR (95% CI)	I <sup>2</sup> (%)	NNT (95% CI)
		Vaginal progesterone	Placebo			
Primary outcome						
Preterm birth $\leq 34$ weeks or fetal death	5 <sup>44,48-51</sup>	90/498	131/476	0.66 (0.52-0.83)	0	11 (8-21)
Secondary outcome						
Preterm birth $< 34$ weeks	4 <sup>48-51</sup>	53/365	88/358	0.60 (0.44-0.82)	0	10 (7-23)
Spontaneous preterm birth $< 34$ weeks	4 <sup>48-51</sup>	43/365	69/358	0.63 (0.44-0.88)	0	14 (9-43)
Preterm birth $< 37$ weeks	4 <sup>48-51</sup>	127/365	141/358	0.89 (0.74-1.08)	0	—
Preterm birth $< 36$ weeks	4 <sup>48-51</sup>	93/365	117/358	0.79 (0.63-0.99)	0	15 (8-306)
Preterm birth $< 35$ weeks	4 <sup>48-51</sup>	67/365	100/358	0.67 (0.51-0.87)	0	11 (7-28)
Preterm birth $< 33$ weeks	4 <sup>48-51</sup>	41/365	72/358	0.56 (0.40-0.80)	0	11 (8-25)
Preterm birth $< 32$ weeks	4 <sup>48-51</sup>	35/365	62/358	0.56 (0.38-0.82)	0	13 (9-32)
Preterm birth $< 30$ weeks	4 <sup>48-51</sup>	27/365	46/358	0.59 (0.37-0.92)	0	19 (12-97)
Preterm birth $< 28$ weeks	4 <sup>48-51</sup>	20/365	39/358	0.51 (0.31-0.85)	0	19 (13-61)
Respiratory distress syndrome	4 <sup>48-51</sup>	17/365	37/358	0.47 (0.27-0.81)	0	18 (13-51)
Necrotizing enterocolitis	4 <sup>48-51</sup>	5/365	6/358	0.88 (0.29-2.62)	0	—
Intraventricular hemorrhage	4 <sup>48-51</sup>	5/365	7/358	0.68 (0.22-2.13)	0	—
Proven neonatal sepsis	4 <sup>48-51</sup>	11/365	14/358	0.80 (0.37-1.74)	0	—
Retinopathy of prematurity	4 <sup>48-51</sup>	5/365	3/358	1.51 (0.40-5.69)	0	—
Fetal death	4 <sup>48-51</sup>	6/365	7/358	0.82 (0.28-2.40)	0	—
Neonatal death	4 <sup>48-51</sup>	6/365	11/358	0.53 (0.20-1.39)	0	—
Perinatal death	4 <sup>48-51</sup>	12/365	18/358	0.64 (0.31-1.31)	0	—
Composite neonatal morbidity/mortality*	4 <sup>48-51</sup>	29/365	49/358	0.59 (0.38-0.91)	0	18 (12-81)
Birth weight $< 1500$ g	4 <sup>48-51</sup>	28/364	53/355	0.52 (0.34-0.81)	0	14 (10-35)
Birth weight $< 2500$ g	4 <sup>48-51</sup>	102/364	117/355	0.86 (0.69-1.07)	0	—
Admission to NICU	4 <sup>48-51</sup>	59/365	87/358	0.67 (0.50-0.91)	0	12 (8-46)
Mechanical ventilation	4 <sup>48-51</sup>	28/365	43/358	0.65 (0.41-1.01)	0	—

\* Occurrence of any of the following events: respiratory distress syndrome; intraventricular hemorrhage; necrotizing enterocolitis; proven neonatal sepsis; neonatal death. CI, confidence interval; NICU, neonatal intensive care unit; NNT, number needed to treat; RR, relative risk.

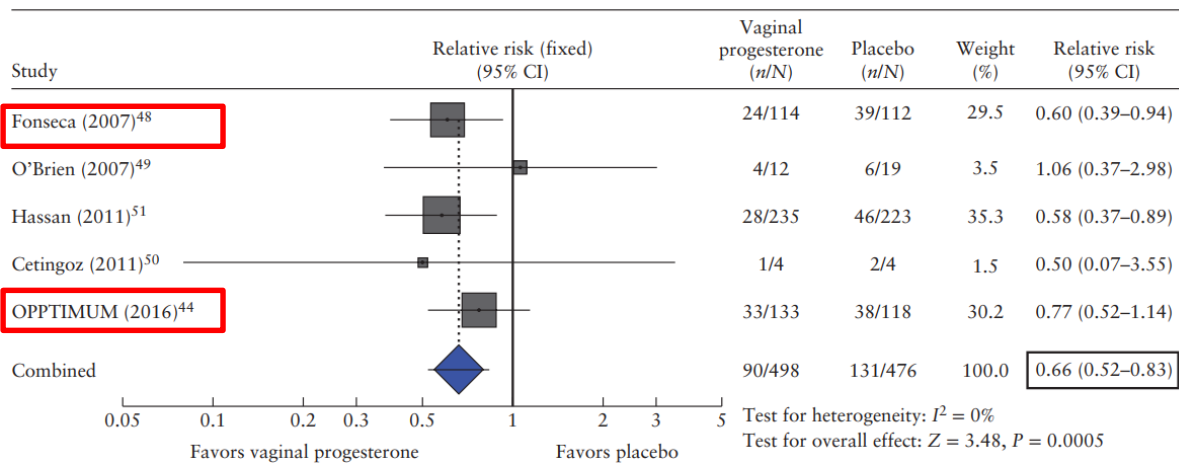
<sup>25</sup> DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusey S, et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2007; Vol. 30, issue 5:697-705

<sup>26</sup> Cetingoz E, Cam C, Sakalli M, Karateke A, Celik C, Sancak A. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2011; 283(3):423-9.

<sup>27</sup> Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, Vijayaraghavan J, Trivedi Y, Soma-Pillay P, Sambarey P, Dayal A, Potapov V, O'Brien J, Astakhov V, Yuzko O, Kinzler W, Dattel B, Sehdev H, Mazheika L, Manchulenko D, Gervasi MT, Sullivan L, Conde-Agudelo A, Phillips JA, Creasy GW; PREGNANT Trial. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 18-31.

<sup>28</sup> Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, Robson SC, McConnachie A, Petrou S, Sebire NJ, Lavender T, Whyte S, Norrie J; OPPTIMUM study group. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2016; 387: 2106-2116.





Forest plot of the effect of vaginal progesterone on the risk of preterm birth  $\leq 34$  weeks of gestation or fetal death.

### SACCONE G<sup>29</sup> (2016)

Saccone G et al, realizaron un meta-análisis con el objetivo de investigar si el tratamiento con progestágenos en el primer trimestre del embarazo disminuiría la incidencia del aborto espontáneo en mujeres con antecedentes de aborto recurrente inexplicable.

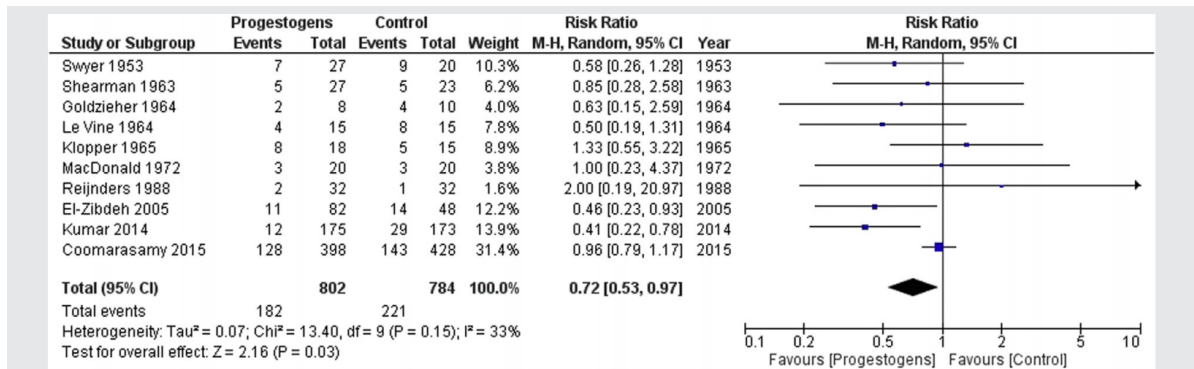
En el estudio se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que compararon la suplementación con progestágenos vs placebo o ningún tratamiento en el primer trimestre del embarazo, en mujeres con antecedentes de aborto espontáneo recurrente. En el estudio se incluyeron todos los tipos de progestágenos tanto naturales como progestágenos sintéticos. Para el estudio se evaluaron 16 ensayos de los cuales se excluyeron 6 estudios, siendo analizados 10 ensayos aleatorios que incluyeron un total de 1 586 mujeres con aborto recurrente. Ninguno de los estudios incluidos tuvo un alto riesgo de sesgo de selección y publicación, ocho de los estudios fueron doble ciego. Los estudios tuvieron como resultado primario la incidencia de abortos involuntarios recurrentes. En cuanto a la intervención dos ensayos clínicos aleatorizados utilizaron progesterona natural (Swyer<sup>30</sup> y Coomarasamy<sup>31</sup>), mientras que los otros 8 ensayos utilizaron progestágenos sintéticos.

Los datos agrupados de los 10 ensayos demostraron que las mujeres con antecedentes de aborto involuntario recurrente no explicado que fueron asignados al azar al grupo de progestágenos en el primer trimestre y antes de las 16 semanas de gestación tuvieron un menor riesgo de aborto recurrente (RR 0.72, IC95% 0.53-0.97) y mayor tasa de nacidos vivos (RR 1.07, IC95% 1.02-1.15) en comparación con los que no lo hicieron. **No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los otros resultados secundarios, incluyendo parto prematuro (RR 1.09 IC95% 0.71-1.66), mortalidad neonatal (RR 1.80 IC95% 0.44-7.34) y anomalías genitales fetales (RR 1.68 IC95% 0.22-12.62).**

<sup>29</sup> Saccone G, Schoen C, Franasiak JM, Scott RT Jr, Berghella V. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril.* 2017;107(2):430-438.

<sup>30</sup> Swyer GI, Daley D. Progesterone implantation in habitual abortion. *Br Med J* 1953

<sup>31</sup> Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *N Engl J Med* 2015



Forest plot for the risk of recurrent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage. df = degrees of freedom; M-H = Mantel-Haenszel.

Saccone. Progesterogens for miscarriage. Fertil Steril 2016.

**Primary and secondary outcomes in the overall analysis.**

First author and year (reference)	Miscarriage	Live birth	PTB < 37 wk
Swyer 1953 (29)	7/27 (25.9) vs. 9/20 (45.0)	20/27 (74.1) vs. 11/20 (55.0)	2/20 (10.0) vs. 1/11 (9.1)
Shearman 1963 (22)	5/27 (18.5) vs. 5/23 (21.7)	22/27 (81.5) vs. 18/23 (78.3)	Not reported
Le Vine 1964 (28)	4/15 (26.7) vs. 8/15 (53.3)	11/15 (73.3) vs. 7/15 (46.7)	6/11 (54.5) vs. 3/7 (42.9)
Goldzieher 1964 (26)	2/8 (25.0) vs. 4/10 (40.0)	6/8 (75.0) vs. 6/10 (60.0)	1/6 (16.7) vs. 1/6 (16.7)
Klopper 1965 (18)	8/18 (44.4) vs. 5/15 (33.3)	10/18 (55.6) vs. 10/15 (66.7)	Not reported
MacDonald 1972 (19)	3/20 (15.0) vs. 3/20 (15.0)	17/20 (85.0) vs. 17/20 (85.0)	Not reported
Reijnders 1988 (21)	2/32 (6.3) vs. 1/32 (3.1)	30/32 (93.7) vs. 31/32 (96.9)	1/32 (3.1) vs. 1/32 (3.1)
El-Zibdeh 2005 (25)	11/82 (13.4) vs. 14/48 (77.8)	71/82 (86.6) vs. 34/48 (82.2)	5/71 (7.0) vs. 3/34 (8.8)
Kumar 2014 (27)	12/175 (6.9) vs. 29/173 (16.8)	Not reported	Not reported
Coomarasamy 2015 (24)	128/398 (32.2) vs. 143/428 (33.4)	262/398 (68.8) vs. 271/428 (63.3)	27/262 (10.3) vs. 25/271 (9.2)
Total	182/802 (22.7) vs. 221/784 (28.2)	449/627 (71.6) vs. 405/611 (66.3)	42/402 (10.4) vs. 34/361 (9.4)
I <sup>2</sup> (%)	33	10	0
RR (95% CI)	0.72 (0.53–0.97) <sup>a</sup>	1.07 (1.02–1.15) <sup>a</sup>	1.09 (0.71–1.66)

Note: Data are presented as number (percentage) progesterogens group vs. control group except where otherwise noted. PTB = preterm birth.  
<sup>a</sup> Statistically significant.

Saccone. Progesterogens for miscarriage. Fertil Steril 2016.

Los autores del estudio concluyen indicando que los resultados proporcionan evidencia de que la suplementación con progestágenos puede reducir la incidencia de abortos recurrentes y parecen ser seguros para los fetos. Los progestágenos sintéticos incluyendo caproato de 17-hidroxiprogesterona semanal pero no la progesterona natural, se asociaron con un menor riesgo de aborto recurrente. Dada las limitaciones de los estudios incluidos en el meta-análisis, es difícil recomendar la vía y la dosis de terapia con progesterona. Se requieren ensayos clínicos adicionales de cabeza a cabeza de los diferentes tipos de progestágenos para determinar la dosificación y la vía de administración.

**SCHUIT E<sup>32</sup> (2015)**

Schuit E et al, realizaron un meta-análisis de datos individuales de pacientes para investigar los efectos de los progestágenos en mujeres con un embarazo de gemelos y en los subgrupos pre-especificados. El análisis se realizó por separado para caproato de 17-hidroxiprogesterona por vía intramuscular y para la progesterona natural administrado por vía vaginal. El resultado primario fue la mortalidad perinatal y la morbilidad neonatal grave,

<sup>32</sup> Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse DJ, Lim AC, Norman JE, Nassar AH, Serra V, Combs CA, Vayssiere C, Aboulghar MM, Wood S, C, etingoz E, Briery CM, Fonseca EB, Worda K, Tabor A, Thom EA, Caritis SN, Awwad J, Usta IM, Perales A, Meseguer J, Maurel K, Garite T, Aboulghar MA, Amin YM, Ross S, Cam C, Karateke A, Morrison JC, Magann EF, Nicolaidis KH, Zuithoff NP, Groenwold RH, Moons KG, Kwee A, Mol BW; Global Obstetrics Network (GONet) collaboration. Effectiveness of progesterogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. BJOG 2015; 122: 27–37

los objetivos secundarios fue evaluar la corionicidad, longitud cervical y nacimiento prematuro espontáneo <37 semanas de gestación.

Para el estudio se identificaron 39 estudios. Trece estudios cumplieron todos los criterios de inclusión. Cada estudio aleatorizo mujeres a caproato de 17-hidroxiprogesterona y progesterona por vía vaginal versus placebo o no intervención. 11 estudios fueron controlados con placebo doble ciego, uno era ensayo abierto de caproato de 17-hidroxiprogesterona versus ningún tratamiento y un ensayo fue controlado con placebo en el que sus participantes no estaban cegados a su tratamiento. Todos los estudios incluyeron embarazos de gemelos con una edad gestacional entre 16 y 23 semanas en el momento de la aleatorización.

Los resultados del estudio señalan que ni el caproato de 17-hidroxiprogesterona ni la progesterona por vía vaginal redujeron la incidencia del resultado perinatal adverso (caproato de 17-hidroxiprogesterona RR 1.1 95% 0.97-1.4, progesterona vía vaginal RR 0.97 IC 95% 0.77-1.2).

Appendix S6: Effects of vaginal progesterone on primary and secondary outcomes

Data are presented as mean ± standard deviation or n (%). All numbers are based on the data as shared by the individual research groups

Outcome	Vaginal		RR (95% CI)*	P value	I <sup>2</sup> (95% CI)	Available from how many studies	Available for (%)
	progesterone	Control					
Child level	N=1834						
Adverse neonatal outcome - n (%) ¶	219 (13)	201 (13)	0.96 (0.83-1.1)	0.50	0 (0-65)	7/7	3249 (94)
Perinatal death - n (%)	41 (2)	36 (2)	0.97 (0.65-1.4)	0.84	0 (0-44)	7/7	3460 (100)
RDS - n (%)	184 (10)	165 (10)	0.96 (0.81-1.1)	0.58	0 (0-43)	7/7	3423 (99)
BPD - n (%)	16 (1)	13 (1)	0.65 (0.08-5.1)	0.55	29 (0-74)	4/7	1837 (53)
IVH - n (%)	19 (2)	17 (1)	1.1 (0.57-2.0)	0.82	0 (0-65)	6/7	3237 (93)
PVL - n (%)	1 (0)	1 (0)	NA	NA	NA	3/7	1680 (48)
NEC - n (%)	8 (0)	8 (1)	0.90 (0.28-2.9)	0.83	0 (0-56)	6/7	3237 (93)
Sepsis - n (%)	46 (3)	32 (2)	1.3 (0.71-2.2)	0.29	0 (0-69)	4/7	3032 (87)
ROP - n (%)	13 (1)	10 (1)	1.2 (0.57-2.5)	0.54	0 (0-88)	5/7	3080 (89)

### HASS D<sup>33</sup> (2013)

Hass D y Ramsey P (Cochrane), realizaron un meta-análisis con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad de los progestágenos como tratamiento contra el aborto involuntario. En el estudio se incluyeron ensayos aleatorizados o cuasi-aleatorizados que compararon los progestágenos con placebo o ningún tratamiento. Los participantes del estudio deberían ser mujeres en las primeras 20 semanas de embarazo. No hubo restricciones de la edad de los participantes o la historia obstétrica. El tratamiento de la intervención debería ser con progestágenos, ya sea natural o sintético, dado profilácticamente para prevenir el aborto involuntario (perdida durante las primeras 20 semanas de embarazo) versus terapia con placebo o ningún tratamiento, independientemente de la dosis, el modo de administración o duración. El resultado principal a evaluarse fue el aborto espontáneo y como resultado secundario se evaluó el parto prematuro.

<sup>33</sup> Haas DM, Ramsey PS. Progesterone for preventing miscarriage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 10. Art.

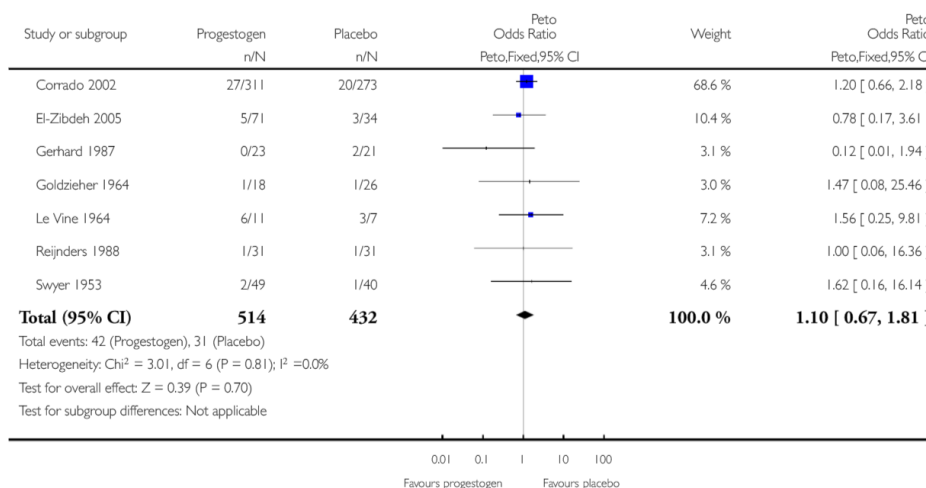
En la revisión siete estudios informaron la incidencia de parto prematuro (Corrado<sup>34</sup> 2002; El-Zibdeh<sup>35</sup> 2005; Gerhard<sup>36</sup> 1987; Goldzieher<sup>37</sup> 1964; Le Vine<sup>38</sup> 1964; Reijnders<sup>39</sup> 1988; Swyer<sup>40</sup> 1953). El meta-análisis no mostró diferencias estadísticamente significativas en los partos prematuros entre los grupos de progestágenos y placebo (OR de Peto 1.10 IC95% 0.67 – 1.81).

#### Analysis 1.5. Comparison 1 Progestogen versus placebo/no treatment, Outcome 5 Preterm birth.

Review: Progestogen for preventing miscarriage

Comparison: 1 Progestogen versus placebo/no treatment

Outcome: 5 Preterm birth



#### DODD J<sup>41</sup> (2013)

Dodd J et al, realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar los efectos beneficiosos y perjudiciales de la progesterona en la prevención del parto prematuro en mujeres consideradas con mayor riesgo de parto prematuro. Se consideraron en la revisión ensayos clínicos controlados aleatorizados publicados y no publicados.

Los participantes en el estudio fueron mujeres embarazadas con:

- Antecedentes de parto prematuro espontáneo (incluyendo rotura prematura de membranas)
- Embarazo múltiple
- Cuello uterino corto identificado por ecografía
- Pruebas de fibronectina fetal
- Después de una presentación aguda con síntomas o signos de amenaza de trabajo de parto prematuro (donde se puede haber administrado un medicamento tocolítico)
- Otra razón que se considere estar en mayor riesgo de parto prematuro

<sup>34</sup> Corrado F, Dugo C, Cannata M, Di Bartolo M, Scilipoti A, Stella N. A randomised trial of progesterone prophylaxis after midtrimester amniocentesis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002;100(2):196-8.

<sup>35</sup> El-Zibdeh MY. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2005;97(5):431-4.

<sup>36</sup> Gerhard I, Gwinner B, Eggert-Kruse W, Runnebaum B. Double-blind controlled trial of progesterone substitution in threatened abortion. *Biological Research in Pregnancy and Perinatology* 1987;8:26-34.

<sup>37</sup> Goldzieher JW. Double-blind trial of a progestin in habitual abortion. *JAMA* 1964;188(7):651-4.

<sup>38</sup> Le Vine L. Habitual abortion. A controlled clinical study of progestational therapy. *Western Journal of Surgery* 1964;72:30-6.

<sup>39</sup> Reijnders FJL, Thomas CMG, Doesburg WH, Rolland R, Eskes TKAB. Endocrine effects of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate during early pregnancy: a double-blind clinical trial. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1988;95:462-8.

<sup>40</sup> Swyer GIM, Daley D. Progesterone implantation in habitual abortion. *British Medical Journal* 1953;1:1073-86.

<sup>41</sup> Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD004947. DOI: 10.1002/14651858.CD004947.pub3



El tipo de intervención utilizado en el estudio fue la administración de progesterona por cualquier vía para la prevención del parto prematuro.

Los resultados primarios de la revisión fueron:

- Mortalidad perinatal
- Nacimiento prematuro (menos de 34 semanas de gestación)
- Principales deficiencias del desarrollo neurológico en el seguimiento durante la infancia

En la revisión se incluyeron 11 estudios haciendo un total de 1936 mujeres con antecedentes de parto prematuro espontáneo:

- 4 estudios compararon la inyección intramuscular semanal con placebo o atención de rutina.
- 5 estudios compararon progesterona por vía vaginal de administración diaria,  
3 con placebo:
  - Cetingoz<sup>42</sup> 2011: 100 mg/día de progesterona en supositorio vaginal
  - Da Fonseca<sup>43</sup> 2003: 100 mg/día de progesterona en Pesario (supositorio) vaginal
  - O'Brien<sup>44</sup> 2007: 90 mg/día de progesterona en gel por vía vaginal
- 2 con atención de rutina:
  - Akbari<sup>45</sup> 2009: 100 mg/día de progesterona en supositorio vaginal
  - Majhi<sup>46</sup> 2009: 100 mg/día de progesterona en capsulas intravaginales

**La Revisión Sistemática no cumple en responder nuestra pregunta clínica, dado que la intervención solicitada es progesterona 200 mg diarios en tabletas vaginales.**

#### SOTIRIADIS A<sup>47</sup> (2012)

Sotiriadis A et al, realizaron un meta-análisis con el objetivo de revisar sistemáticamente la evidencia publicada y agrupar los datos sobre el resultado perinatal en mujeres tratadas con progesterona para la prevención del parto prematuro. Para el análisis se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, la intervención fue el uso de progesterona versus placebo, el tipo de participantes eran mujeres con embarazo único en riesgo de parto prematuro debido a una historia anterior o cuello uterino corto durante el segundo trimestre o embarazos múltiples, se excluyeron estudios sin una buena aleatorización o sin un grupo placebo, la administración de progesterona en mujeres con síntomas de trabajo de parto prematuro, sangrado o rotura de membranas, o si no se proporcionaban datos sobre los resultados neonatales. Además se excluyeron los estudios con casos de defectos estructurales fetales responsables de las complicaciones perinatales.

En el meta-análisis se incluyeron 16 ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de progesterona en mujeres asintomáticas con el fin de prevenir el parto prematuro, que proporcionaron datos sobre la mortalidad y/o morbilidad perinatal. De estos 16 ensayos, 3 estudios usaron progesterona por vía vaginal, de los cuales **solo el estudio realizado por**

<sup>42</sup> Cetingoz E, Cam C, Sakalli M, Karateke A, Celik C, Sancak A. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. Archives of Gynecology and Obstetrics 2011;283(3):423–9.

<sup>43</sup> da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2003;188(2):419–24

<sup>44</sup> DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusey S, et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2007; Vol. 30, issue 5:697–705

<sup>45</sup> Akbari S, Birjandi M, Mohtasham N. Evaluation of the effect of progesterone on prevention of preterm delivery and its complications. Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences 2009;14(3):11–9.

<sup>46</sup> Majhi P, Bagga R, Kalra J, Sharma M. Intravaginal use of natural micronised progesterone to prevent pre-term birth: a randomised trial in India. Journal of Obstetrics and Gynaecology 2009;29(6):493–8

<sup>47</sup> Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Perinatal outcome in women treated with progesterone for the prevention of preterm birth: a meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012;40:257-266.



**Fonseca<sup>48</sup> (2007) utiliza progesterona en la forma farmacéutica de capsulas para su uso por vía vaginal, estudio revisado en detalle más adelante.**

**ROMERO R<sup>49</sup> (2012)**

Romero R et al, realizaron un meta-análisis con el objetivo de determinar si el uso de progesterona por vía vaginal en mujeres asintomáticas con un cérvix corto ecográfico ( $\leq 25$  mm) a mitad del trimestre de gestación reduce el riesgo de parto prematuro y mejora la morbilidad y mortalidad neonatal.

El estudio incluyó 5 estudios que proporcionaron datos de 775 mujeres de las cuales 723 fueron con embarazos únicos (93.3%) y 52 fueron embarazos gemelares (6.7%), todos los estudios fueron ensayos doble ciego, controlados con placebo, de los cuales 4 fueron multicéntrico, realizados tanto en países desarrollados y como en desarrollo. Dos estudios fueron diseñados específicamente para evaluar la administración de progesterona vaginal en mujeres con cuello uterino corto, uno evaluó el uso de progesterona vaginal en mujeres con antecedentes de parto prematuro espontáneo, el otro evaluó progesterona vaginal en mujeres con una gestación doble y el otro evaluó el uso de progesterona en mujeres con parto prematuro espontáneo previo, malformaciones uterinas o gestaciones gemelares. **Dos estudios (Fonseca<sup>50</sup> y Rode<sup>51</sup>) utilizaron capsulas o pesario (supositorio vaginal) de progesterona 200 mg/día** (Estos estudios serán revisados individualmente más adelante). 2 usaron progesterona en gel vaginal 90 mg/día y el otro uso supositorios vaginales de progesterona 100 mg/día. El tratamiento se inició a las 24 semanas de gestación en 2 ensayos, entre 20 a 23 semanas de gestación en 2 ensayos y entre 18 a 22 semanas de gestación en un ensayo.

En general el tratamiento con progesterona por vía vaginal se asoció con una reducción significativa en la tasa de parto prematuro:

- <33 semanas (RR 0.58 IC95% 0.42-0.80)
- <35 semanas (RR 0.69 IC95% 0.55-0.88)
- <28 semanas (RR 0.50 IC95% 0.30-0.81)
- Síndrome de dificultad respiratoria (RR 0.48 IC95% 0.30-0.76)
- Morbilidad y mortalidad neonatal compuestas (RR 0.57 IC95% 0.40-0.81)
- Peso al nacer < 1500 g (RR 0.55 IC95% 0.38-0.80)
- Ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (RR 0.75 IC95% 0.59-0.94)
- Requerimiento de ventilación mecánica (RR 0.66 IC95% 0.44-0.98)

No hubo diferencias significativas entre los grupos de progesterona por vía vaginal y placebo en la tasa de eventos adversos maternos o anomalías congénitas.

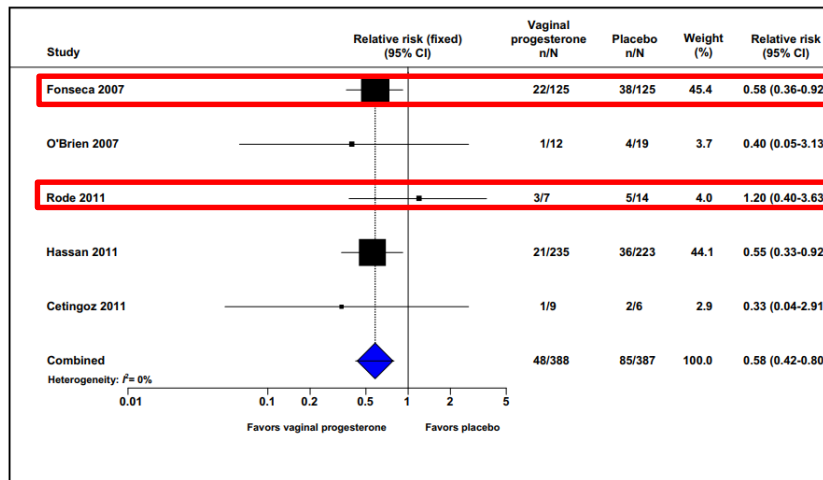
<sup>48</sup> Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. N Engl J Med 2007;357:462-9

<sup>49</sup> Romero R, Nicolaidis K, Conde-Agudelo A, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Am J Obstet Gynecol 2012;206:124.e1-19.

<sup>50</sup> Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. N Engl J Med 2007;357:462-9

<sup>51</sup> Rode L, Klein K, Nicolaidis K, KrampflBettelheim E, Tabor A. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter randomized placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. Ultrasound Obstet Gynecol 2011;38:272-80

### Effect of vaginal progesterone on preterm birth <33 weeks of gestation



Romero. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in women with a short cervix: an IPD metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2012.

### Effect of vaginal progesterone on secondary outcome measures<sup>a</sup>

Outcome	No. of trials	No. of events/total no.		Pooled RR (95% CI)	$I^2$ (%)	NNT (95% CI)
		Vaginal progesterone	Placebo			
Preterm birth <37 wk	5	144/388	165/387	0.89 (0.75–1.06)	0	–
Preterm birth <36 wk	5	108/388	136/387	0.82 (0.67–1.00)	0	–
Preterm birth <35 wk	5	79/388	118/387	0.69 (0.55–0.88)	0	11 (7–27)
Preterm birth <34 wk	5	62/388	105/387	0.61 (0.47–0.81)	0	9 (7–19)
Preterm birth <30 wk	5	29/388	51/387	0.58 (0.38–0.89)	0	18 (12–69)
Preterm birth <28 wk	5	21/388	43/387	0.50 (0.30–0.81)	0	18 (13–47)
Spontaneous preterm birth <33 wk	5	39/388	71/387	0.57 (0.40–0.81)	0	13 (9–29)
Spontaneous preterm birth <34 wk	5	51/388	87/387	0.62 (0.46–0.84)	0	12 (8–28)
Respiratory distress syndrome	5	25/411	52/416	0.48 (0.30–0.76)	0	15 (11–33)

### Effect of vaginal progesterone on preterm birth and perinatal outcomes in singleton and twin gestations

Outcome	Singleton pregnancy				Twin pregnancy				Interaction P value
	No. of trials	No. of events/total No.		Pooled RR (95% CI)	No. of trials	No. of events/total No.		Pooled RR (95% CI)	
Primary outcome									
Preterm birth <33 wk	4	41/365	72/358	0.56 (0.40–0.80)	3	7/23	13/29	0.70 (0.34–1.44)	.55
Secondary outcomes									
Preterm birth <37 wk	4	127/365	141/358	0.91 (0.75–1.10)	3	17/23	24/29	0.91 (0.68–1.23)	.88
Preterm birth <35 wk	4	67/365	100/358	0.67 (0.51–0.87)	3	12/23	18/29	0.91 (0.57–1.46)	.24
Preterm birth <28 wk	4	20/365	39/358	0.51 (0.31–0.85)	3	1/23	4/29	0.44 (0.11–1.85)	.83
Respiratory distress syndrome	4	17/365	37/358	0.47 (0.27–0.81)	3	8/46	15/58	0.48 (0.21–1.09)	.68

Los autores del estudio concluyen que la administración vaginal de progesterona en mujeres asintomáticas con cuello uterino corto ecográfico, reduce el riesgo de parto prematuro y de morbilidad y mortalidad neonatal.

Revisar el resumen de la publicación realizado por CRD sobre este artículo en la Sección VII Tratamiento (SINOPSIS).



## b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

De la búsqueda realizada en PubMed (Randomize controlled trial: 76 artículos), para este Informe Técnico se incluirán Ensayos Clínicos, doble ciego, de los últimos 10 años, que incluyan mujeres con riesgo de parto prematuro, en base a la historia obstétrica o al hallazgo de cuello uterino corto en el examen ecográfico, que usan como prevención progesterona por vía vaginal a una dosis de 200 mg/día. Con embarazo simple o múltiple.

### NORMAN J<sup>52</sup> (2016)

Norman J et al, realizaron un ensayo clínico (Estudio OPPTIMUM) aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, con el objetivo de determinar si la profilaxis con progesterona administrada por vía vaginal para reducir el riesgo de parto prematuro afecta los resultados neonatales y de la niñez.

Entre el 2 de febrero del 2009 y el 12 de abril de 2013 se revisaron 15 132 mujeres de 65 hospitales del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido y de un hospital sueco, 1228 (8%) fueron asignadas al azar, 610 asignadas a placebo y 618 a progesterona 200 mg capsulas blandas; los participantes tendrían que administrarse la medicación del estudio por vía vaginal diariamente a la hora de acostarse, comenzando aproximadamente entre las 22 a las 24 semanas de gestación hasta las 34 semanas o el parto del bebé, lo que ocurriera antes. Se prohibió la administración concomitante de bromocriptina, rifampicina, ketoconazol o ciclosporina debido a posibles interacciones medicamentosas.

Para la asignación fueron elegibles las mujeres con factor de riesgo de parto prematuro, prueba de fibronectina fetal positiva entre las 22 y 24 semanas de gestación y una longitud cervical de 25mm o menos en cualquier momento entre las 18 y 24 semanas de gestación.

Los resultados primarios del estudio fueron:

- Muerte fetal o nacimiento antes de las 34 semanas (resultado obstétrico)
- Una combinada de muerte, afectación cerebral, o displasia broncopulmonar (resultado neonatal)
- Una valoración cognitiva estandarizada a los 2 años de edad (resultado de infancia)

Los resultados del estudio indica que aunque la estimación puntual de los odds ratio (OR) fue en dirección al beneficio, la administración de progesterona no alteró significativamente el riesgo obstétrico o neonatal después del ajuste pre especificado para las comparaciones múltiples (procedimiento de Bonferroni-holm): OR 0.86 (IC95% 0.61-1.22) para el resultado obstétrico y OR 0.62 (IC95%0.38-1.03) para el resultado neonatal; del mismo modo no hubo efecto en los resultados de infancia (puntuación cognitiva 97.7 para placebo y 97.3 para progesterona, diferencia -0.48 IC95% -2.77 a 1.81.

Entre los resultados primarios obstétricos y neonatales, la proporción de bebés con lesiones cerebrales neonatales observadas en la ecografía cerebral fue menor en el grupo progesterona en 18 (3%) de 584 bebés vs 34 (6%) de 574; OR 0.50 (IC 95% 0.31-0.84). también se observó una reducción de la lesión cerebral en un análisis de sensibilidad, restringido a los pacientes en el que se realizó un escáner cerebral neonatal (n=776, OR 0.54 IC95% 0.32-0.88).

<sup>52</sup> Norman JE, Marlow N, Messow C-M, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, Robson SC, McConnachie A, Petrou S, Sebire J, Lavender T, Whyte S, Norrie J, for the OPPTIMUM study group. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial The Lancet (Lancet) 21 de mayo 2016 Volumen 387 página(s) 2106-16





	Placebo group	Progesterone group	Unadjusted odds ratio (95% CI) or difference in means (95% CI)	p value (unadjusted)	Adjusted odds ratio (95% CI)* or difference in means (95% CI)	p value (adjusted*)
Fetal death or delivery <34 weeks of gestation	108/597 (18%)	96/600 (16%)	0.86 (0.64 to 1.17)	0.34	0.86 (0.61 to 1.22)	0.67
Neonatal morbidity or death	60/587 (10%)	39/589 (7%)	0.62 (0.41 to 0.94)	0.02	0.62 (0.38 to 1.03)	0.072
Cognitive composite score at 2 years†‡	97.7 (17.5)	97.3 (17.9)	-0.48 (-2.77 to 1.81)§	0.68	-0.48 (-2.77 to 1.81)§	0.68
Components of the obstetric outcome						
Fetal death	7/597 (1%)	8/600 (1%)	1.14 (0.41 to 3.17)	0.8	..	..
Liveborn delivery before 34 weeks	101/590 (17%)	88/592 (15%)	0.85 (0.62 to 1.15)	0.29	..	..
Components of the neonatal outcome						
Neonatal death	6/597 (1%)	1/600 (<1%)	0.17 (0.06 to 0.49)	0.0009¶	..	..
Bronchopulmonary dysplasia	18/574 (3%)	17/580 (3%)	0.94 (0.49 to 1.78)	0.84	..	..
Brain injury on ultrasound scan**	34/574 (6%)	18/584 (3%)	0.50 (0.31 to 0.84)	0.008	..	..

Binary outcomes are n/N (%) and continuous outcomes are mean (SD). \*CI for odds ratio (OR) and p value adjusted for multiple primary outcomes using Bonferroni-Holm method. †Median weeks of age at assessment: 111.6 weeks (IQR 104.6-122.2) in the placebo group and 110.4 weeks (104.0-121.5) in the progesterone group. ‡Sample size of 439 in the placebo group and 430 in the progesterone group and includes imputations for deaths. §Difference in means (95% CI). ¶Unadjusted for previous pregnancy of at least 14 weeks because of small sample size. ||Bronchopulmonary dysplasia defined as need for at least 30% oxygen to maintain oxygen saturation above 92% or positive pressure (positive pressure ventilation or nasal continuous positive airway pressure) at 36 weeks postmenstrual age or discharge, whichever comes first. \*\*Brain injury on ultrasound scan defined as any intraventricular haemorrhage (excludes subependymal haemorrhages), parenchymal cystic or haemorrhagic lesion, or persistent ventriculomegaly (ventricular index >97th percentile); the components of the brain scan abnormalities were: intraventricular haemorrhage 13 (3%) of 383 patients and seven (2%) of 357 patients, parenchymal cystic or haemorrhagic lesion 23 (6%) of 382 and eight (2%) of 357, and persistent ventriculomegaly (>97th percentile) eight (2%) of 372 and three (1%) of 349 in the placebo group and the progesterone group, respectively.

**Table 2: Primary outcomes and their components for women entered into the treatment phase of the OPPTIMUM study and their babies**

Los autores del estudio concluyen que los resultados mostraron que la progesterona no se asoció a una disminución del riesgo de parto prematuro o la variable combinada neonatal, tampoco se observó beneficio para la variable en niños a los 2 años, lo que sugieren que la progesterona utilizada como profilaxis para prevenir partos prematuros parece seguro para el bebé (por lo menos hasta los 2 años de edad)

Los autores señalan también que un sub grupo de mujeres podrían beneficiarse con este medicamento para la prevención del parto prematuro por lo que sugieren que el estudio Opptimum debería inducir a una revisión importante del uso de progesterona para la profilaxis de parto prematuro para identificar mujeres específicas que podrían beneficiarse.

## RODE L<sup>53</sup> (2011)

Rode L et al, realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en 17 centros de Dinamarca y Austria; con el objetivo de investigar el efecto preventivo de parto prematuro de los supositorios (pesarios) de progesterona 200 mg administrado por vía vaginal en una población de gestaciones gemelares.

Fueron elegibles las mujeres con gestación gemelar viva, diamniótica y coriónica evaluadas por ecografía antes de las 16 semanas de gestación. Los criterios de exclusión fueron:

- Edad < 18 años
- Alergia conocida a la progesterona o cacahuates
- Historia de trastornos tromboembólicos asociadas con hormonas
- Ruptura de membranas
- Tratamiento o signos de síndrome de transfusión gemelo a gemelo
- Reducción fetal intencional
- Anormalidad fetal estructural o cromosómica mayor conocida
- Malignidad conocida o sospechada en genitales o senos
- Enfermedad hepática conocida
- Mujeres con embarazos múltiples de orden superior
- Mujeres que no hablan y entienda, el danés o el alemán

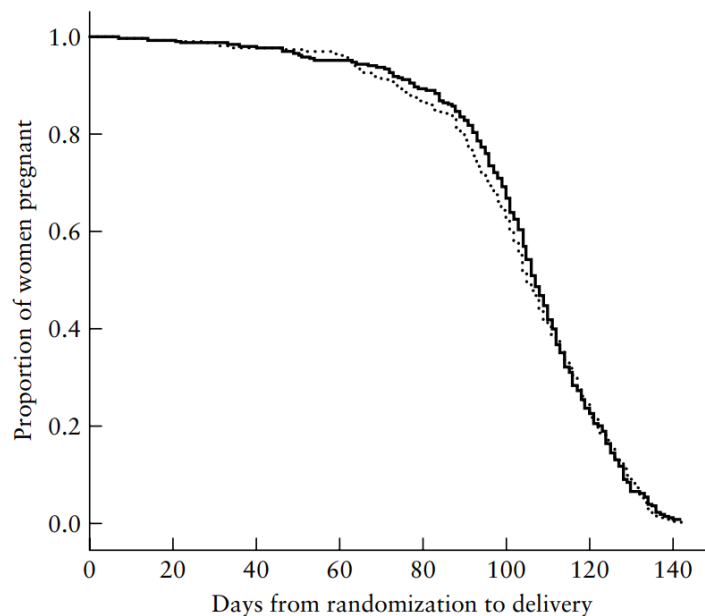
El tratamiento comenzó entre la semana de gestación 20 y 23 y fue auto administrado diariamente por los pacientes, el tratamiento fue planificado para continuar hasta la semana 33 de gestación, hasta la ocurrencia de ruptura de las membranas o el parto.

<sup>53</sup> Rode L, K Klein, K H Nicolaidis, E Krampfl-Bettelheim Ann Tabor PREDICT Group. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011 Sep;38(3):272-80.

El resultado primario del estudio fue la incidencia de parto antes de las 34 semanas de gestación. Los resultados secundarios fueron: parto antes de las 22, 28 y 32 semanas de gestación, número de recién nacidos vivos, tratamiento con tocolíticos y corticosteroides, peso al nacer, complicaciones neonatales seleccionadas, desarrollo neurofisiológico a los 6 y 18 meses después de la fecha estimada de parto. Un objetivo secundario del estudio fue investigar una posible relación entre la longitud cervical y el tratamiento con progesterona en un sub grupo de pacientes.

Los análisis del estudio se realizaron de acuerdo con el principio por intención de tratar. Los resultados binarios fueron analizados por modelos de regresión logística y los resultados continuos por modelos de regresión lineal. Los participantes fueron asignados a progesterona (n=334) y a placebo (n=341).

Los resultados del estudio indica que la incidencia de parto antes de las 34 semanas fue de 15.3 en el grupo de progesterona frente al 18.5% en el grupo placebo (OR 0.8 IC95% 0.5-1.2). Los riesgos de complicaciones maternas y neonatales fueron comparables en ambos grupos. Las puntuaciones medias del cuestionario de edades y etapas (ASQ) a los 6 meses y 18 meses no fueron significativamente diferentes en los dos grupos, siendo 215 lactantes para el grupo de progesterona y 218 para los lactantes en el grupo placebo a los 6 meses (P=0.45) y, 193 y 194 respectivamente a los 18 meses (P=0.89)



**Figure 2** Proportions of women remaining pregnant from randomization to delivery in the two treatment groups (progesterone group (—) and placebo group (.....)) were similar (log rank test,  $P = 0.65$ ).



Maternal and twin pregnancy outcomes according to treatment group: progesterone ( $n = 334$ ) or placebo ( $n = 341$ )

Outcome	Progesterone group (n (%))	Placebo group (n (%))	Odds ratio (95% CI)
Gestational age at delivery			
< 22 weeks	1/334 (0.3)	1/341 (0.3)	1.0 (0.1–16.4)
< 28 weeks	9/334 (2.7)	7/341 (2.1)	1.3 (0.5–3.6)
< 32 weeks	24/334 (7.2)	31/341 (9.1)	0.8 (0.4–1.3)
< 34 weeks	51/334 (15.3)	63/341 (18.5)	0.8 (0.5–1.2)
< 34 weeks, spontaneous delivery	42/334 (12.6)	53/341 (15.5)	0.8 (0.5–1.2)
< 34 weeks, induced delivery	9/334 (2.7)	10/341 (2.9)	1.0 (0.4–2.3)
< 37 weeks	158/334 (47.3)	179/341 (52.5)	0.8 (0.6–1.1)
Delivery by Cesarean section	207/332 (62.3)	232/338 (68.6)	0.8 (0.5–1.0)
Emergency Cesarean section	109/332 (32.8)	141/338 (41.7)	0.7 (0.5–0.9)
Planned Cesarean section	98/332 (29.5)	91/338 (26.9)	1.1 (0.8–1.6)
Number of pregnancies with 2, 1 or 0 liveborn infants			
2	330/334 (98.8)	336/341 (98.5)	1.2 (0.3–4.6)
1	3/334 (0.9)	3/341 (0.9)	1.0 (0.2–5.1)
0	1/334 (0.3)	2/341 (0.6)	0.5 (0.0–5.6)
Miscarriage	1/334 (0.3)	1/341 (0.3)	1.0 (0.1–16.4)
Intrauterine death*	2/334 (0.6)	2/341 (0.6)	1.0 (0.1–7.3)
Infant death during delivery			
One infant	1/334 (0.3)	1/341 (0.3)	1.0 (0.1–16.4)
Both infants	0/334 (–)	1/341 (0.3)	NA
Corticosteroid treatment for fetal lung maturation	76/334 (22.8)	97/341 (28.4)	0.7 (0.5–1.0)
Tocolytic therapy	41/333 (12.3)	60/341 (17.6)	0.7 (0.4–1.0)
Maternal adverse outcome			
Gestational diabetes	16/332 (4.8)	12/341 (3.5)	1.4 (0.6–3.0)
Increased liver enzymes	11/332 (3.3)	25/341 (7.3)	0.4 (0.2–0.9)
Pre-eclampsia	27/332 (8.1)	30/341 (8.8)	0.9 (0.5–1.5)
Thromboembolic event	0/332 (0)	1/341 (0.3)	NA

\*All cases of intrauterine death involved death of one twin only. NA, not applicable.

Neonatal outcome in twin pregnancies according to treatment group: progesterone ( $n = 664$ ) or placebo ( $n = 678$ )

Outcome	Progesterone group (n or n (%))	Placebo group (n or n (%))	Odds ratio (95% CI)
Birth weight			
< 2500 g	306/659 (46.4)	357/677 (52.9)	0.8 (0.6–1.0)
< 1500 g	36/659 (5.5)	48/677 (7.1)	0.8 (0.4–1.4)
Apgar score < 7 at 5 min	10/648 (1.5)	14/669 (2.1)	0.7 (0.3–1.7)
Infant death	9/664 (1.4)	8/678 (1.2)	1.2 (0.3–4.0)
Death during delivery	1	3	
Neonatal death (within 28 days after delivery)	7	2	
Death after 28 days, but in relation to NICU admittance	0	2	
Sudden infant death	1*	1†	
Congenital or chromosomal anomalies	25/663 (3.8)	27/677 (4.0)	1.0 (0.5–1.7)
Abdomen	1	0	
CNS	2	1	
Extremities	6	0	
Heart	9	15	
Chromosome/syndrome	2‡	5§	
Thorax	1	1	
Urogenital	6	8	
Perinatal complication			
Hypoglycemia	30/659 (4.6)	48/674 (7.1)	0.6 (0.4–1.1)
Intraventricular hemorrhage	10/659 (1.5)	6/674 (0.9)	1.7 (0.5–5.6)
Jaundice	106/659 (16.1)	116/674 (17.2)	0.9 (0.6–1.3)
Necrotizing enterocolitis	1/659 (0.2)	2/674 (0.3)	0.5 (0.0–5.6)
Patent ductus arteriosus	12/659 (1.8)	19/674 (2.8)	0.6 (0.3–1.5)
Respiratory distress syndrome	73/659 (11.1)	69/674 (10.2)	1.1 (0.7–1.7)
Retinopathy of prematurity	4/659 (0.6)	4/674 (0.6)	1.0 (0.2–4.8)
Septicemia	20/659 (3.0)	18/674 (2.7)	1.1 (0.5–2.4)
Admission to NICU	307/664 (46.2)	354/678 (52.2)	0.8 (0.6–1.1)
CPAP treatment of at least 24 h	105/659 (15.9)	121/674 (18.0)	0.9 (0.6–1.3)
Respirator treatment	12/659 (1.8)	12/674 (1.8)	1.0 (0.4–2.6)

\*At 4 months. †At 6 months. ‡One trisomy 21 and one Kartagener syndrome. §One trisomy 21, two siblings with idiopathic thrombocytopenia and two siblings with adrenogenital syndrome. CNS, central nervous system; CPAP, continuous positive airway pressure; NICU, neonatal intensive care unit.

Los investigadores del estudio concluyen indicando que el tratamiento con progesterona no impidió el parto prematuro en gestaciones gemelares, así mismo concluyen que no hubo efectos nocivos para los fetos e infantes con el tratamiento materno de progesterona.



## FONSECA E<sup>54</sup> (2007)

Fonseca E et al, realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado del 2003 al 2006 en cinco maternidades (Londres, Santiago de Chile, Sao Paulo y Grecia), con el objetivo de investigar la incidencia de parto prematuro espontáneo con el uso de capsulas de progesterona 200 mg administrado por vía vaginal, en mujeres asintomáticas con cuello uterino corto. Todas las mujeres con embarazos simples o embarazos gemelares que fueron sometidos a ecografía de rutina entre las 20 a 25 semanas de gestación para el examen de anatomía y crecimiento fetal. Se les dio la opción de la medición transvaginal de la longitud cervical como predictor de parto pretérmino espontáneo temprano. Las mujeres con una longitud cervical de 15mm o menos fueron invitadas a participar en el estudio.

Se excluyeron del estudio las mujeres que presentaban anomalías fetales importantes, contracciones uterinas regulares dolorosas, historia de membrana rota o cerclaje cervical.

La medida del resultado primario fue el parto espontáneo antes de las 34 semanas completas de gestación (238 días). Las medidas de resultado secundario fueron el peso al nacer, muerte fetal o neonatal

De un total de 29 918 mujeres embarazadas 24 620 (82.3%) cumplían con los criterios de ingresos para la medición transvaginal de la longitud cervical entre las semanas 20 a 25. La longitud cervical de 15mm o menos se encontró en 413 de las mujeres, de ellas 250 mujeres (60.5%) consideradas con cuello uterino corto participaron en el estudio, siendo aleatorizadas 125 mujeres para el grupo de progesterona y 125 para el grupo placebo.

Los resultados del estudio señalan que el parto espontáneo antes de las 34 semanas de gestación fue menos frecuente en el grupo con progesterona que en el grupo placebo (19,2% frente a 34,4%, RR 0,56 IC95% 0.36 a 0.86). La progesterona se asoció con una reducción no significativa de la morbilidad neonatal (8.1% frente a 13.8%, RR 0.59 IC95% 0.26 a 1.25, P = 0,17); el riesgo relativo de parto prematuro espontáneo antes de las 34 semanas de gestación no vario significativamente de acuerdo con la edad materna, índice de masa corporal, raza, historia obstétrica, si el embarazo era único o doble, o la longitud cervical en el momento de la aleatorización,

Entre las mujeres sin antecedentes de parto antes de las 34 semanas, la incidencia de parto prematuro espontáneo fue significativamente mayor en el grupo placebo en un 31.2% (34 de 109) que en el grupo progesterona en un 17.9% (20 de 112), RR 0.57 IC95% 0.35-0.93 P=0.03.

Entre las mujeres con embarazo único la incidencia de parto prematuro espontáneo fue significativamente mayor en el grupo placebo en un 32.1% (36 de 112) que en el grupo progesterona en un 17.5% (20 de 114), RR 0.54 IC95% 0.34-0.88 P=0.02.

<sup>54</sup> Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. N Engl J Med 2007;357:462–9

Table 2. Outcomes According to Study Group.\*

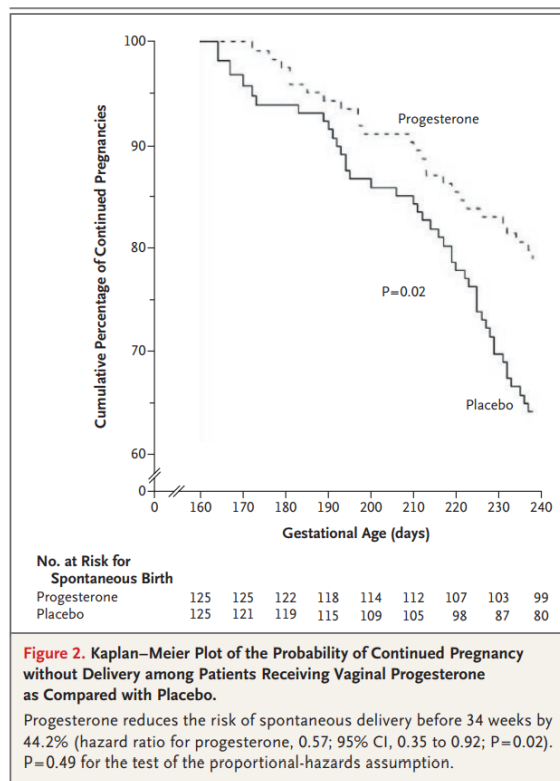
Outcome	Progesterone Group†	Placebo Group‡	Relative Risk (95% CI)	P Value	Adjusted Relative Risk (95% CI)	P Value
<i>no. (%)</i>						
<b>Maternal</b>						
Spontaneous delivery at <34 wk	24 (19.2)	43 (34.4)	0.56 (0.36–0.86)	0.007	0.56 (0.32–0.91)	0.02
Any delivery at <34 wk	26 (20.8)	45 (36.0)	0.58 (0.38–0.87)	0.008	0.60 (0.35–0.94)	0.02
<b>Perinatal</b>						
Fetal death	1 (0.7)	1 (0.7)		0.98		
Neonatal death	2 (1.5)	7 (5.1)	0.29 (0.06–1.42)	0.13	0.34 (0.06–1.81)	0.22
Birth weight <2500 g	56 (41.2)	59 (42.8)	0.96 (0.69–1.26)	0.81	0.97 (0.68–1.29)	0.85
Birth weight <1500 g	18 (13.2)	27 (19.6)	0.68 (0.36–1.21)	0.20	0.74 (0.36–1.37)	0.35
Composite adverse outcomes	11 (8.1)	19 (13.8)	0.59 (0.26–1.25)	0.17	0.57 (0.23–1.31)	0.19
Intraventricular hemorrhage§	1 (0.7)	2 (1.4)	0.51 (0.05–5.30)	0.58	0.33 (0.01–8.84)	0.52
Respiratory distress syndrome	11 (8.1)	19 (13.8)	0.59 (0.26–1.25)	0.17	0.57 (0.23–1.31)	0.19
Retinopathy of prematurity	2 (1.5)	0				
Necrotizing enterocolitis	0	1 (0.7)				
Composite therapy	34 (25.0)	45 (32.6)	0.77 (0.48–1.15)	0.21	0.75 (0.44–1.16)	0.20
Neonatal intensive care	33 (24.3)	42 (30.4)	0.80 (0.49–1.21)	0.30	0.80 (0.47–1.24)	0.34
Ventilation	16 (11.8)	25 (18.1)	0.65 (0.33–1.21)	0.18	0.64 (0.30–1.25)	0.20
Phototherapy	16 (11.8)	14 (10.1)	1.16 (0.56–2.25)	0.68	1.09 (0.50–2.19)	0.82
Treatment for sepsis	3 (2.2)	11 (8.0)	0.28 (0.07–1.01)	0.05	0.29 (0.07–1.10)	0.07
Blood transfusion	4 (2.9)	5 (3.6)	0.81 (0.22–2.86)	0.75	0.79 (0.19–3.10)	0.74

\* For perinatal outcomes, the relative risks, 95% confidence intervals, and P values were estimated by logistic regression clustered on maternal identifiers to account for nonindependence between twin pairs. Relative risks were adjusted for maternal age, body-mass index, smoking status, race, history of preterm birth, and cervical length at the time of randomization.

† There were 125 pregnancies and 136 infants in the progesterone group.

‡ There were 125 pregnancies and 138 infants in the placebo group.

§ Intraventricular hemorrhage was grade 2 in all infants.



Los autores del estudio concluyen indicando que en mujeres con un cuello uterino corto, el tratamiento con progesterona reduce la tasas de parto prematuro espontáneo, además señalan que aunque la progesterona demostró ser eficaz en la reducción del parto prematuro espontáneo en mujeres con longitud cervical inferiores a 15mm, menos de un tercio de las



mujeres en el estudio en general que tuvieron un parto prematuro espontáneo cumplieron con este criterio, por lo que recomiendan que en futuros ensayos clínicos se debería investigar la eficacia de la progesterona en otras poblaciones de alto riesgo.

## VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

### a. SUMARIOS

#### DYNAMED<sup>55</sup>

La base de datos Dynamed sobre los efectos adversos comunes de la progesterona señalan la presencia de anomalías menstruales (amenorrea, sangrado por disrupción y/o manchado; cambios en el flujo menstrual), cambios de peso, mareos, dolor de cabeza, dolor abdominal y/o distensión, sensibilidad en las mamas y/o dolor, fatiga, dolor musculoesquelético, dolor en las articulaciones, dolor en el lugar de la inyección.

#### MARTINDALE<sup>56</sup>

La progesterona y los progestágenos pueden producir trastornos gastrointestinales, cambios en el apetito o peso corporal, retención de líquidos, edema, acné, cloasma (melasma), erupciones cutáneas, alergias, urticaria, depresión mental, cambios en los senos (incluyendo ginecomastia), alteraciones de la libido, pérdida de cabello, hirsutismo, fatiga, somnolencia o insomnio, fiebre, dolor de cabeza, síntomas similares al síndrome premenstrual, ciclos menstruales o sangrado menstrual irregulares. Anafilaxis o reacciones anafilactoides pueden ocurrir en raras ocasiones. Pueden ocurrir alteraciones en el perfil lipídico en suero y rara vez alteraciones en las pruebas de función hepática e ictericia. Dolor, diarrea y flatulencias se han producido al uso por vía rectal. Reacciones en el sitio de la inyección producido por el uso parenteral.

Los efectos adversos varían dependiendo de la dosis y el tipo de progestágeno. Por ejemplo, los efectos androgénicos tales como el acné y el hirsutismo son más probables que ocurra con derivados de nortestosterona como la noretisterona y norgestrel. Estos derivados probablemente también pueden afectar negativamente a los lípidos séricos. Por lo contrario, la aparición de efectos adversos sobre los lípidos séricos parecen menos probables con gestodeno y desogestrel, pero estos dos fármacos se han asociado con una mayor incidencia de tromboembolismo que la noretisterona y norgestrel cuando se utiliza en los anticonceptivos orales combinados. Las altas dosis de progestágenos como los utilizados en el tratamiento del cáncer también se han asociado con tromboembolismo.

### b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

#### NORMAN J<sup>57</sup> (2016)

En el estudio realizado por Norman J et al, (Estudio OPPTIMUM) aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, con el objetivo de determinar si la profilaxis con progesterona administrada

<sup>55</sup> DynaMed powered by EBSCOhost® Progesterone. [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

<sup>56</sup> Martindale: The Complete Drug Reference. Progesterone. Medicine Complete [En línea]. [Fecha de consulta: julio 2017]. URL disponible en:

<https://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/9098-x.htm>

<sup>57</sup> Norman JE, Marlow N, Messow C-M, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, Robson SC, McConnachie A, Petrou S, Sebire J, Lavender T, Whyte S, Norrie J, for the OPPTIMUM study group. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial The Lancet (Lancet) 21 de mayo 2016 Volumen 387 página(s) 2106-16

por vía vaginal para reducir el riesgo de parto prematuro afecta los resultados neonatales y de la niñez, los resultados de seguridad señalan aunque los trastornos de desarrollo neurológico se distribuyeron de manera similar en cada grupo, los trastornos somáticos en el sistema renal, gastrointestinal y respiratorio, de baja frecuencia, fueron más comunes en el grupo de progesterona. Además no hubo diferencias aparentes en las proporciones de seguridad u otro resultado entre los grupos de placebo y progesterona.

### RODE L<sup>58</sup> (2011)

En el estudio de Rode L et al, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que tenía como objetivo investigar el efecto preventivo de parto prematuro de los supositorios (pesarios) de progesterona 200 mg administrado por vía vaginal en una población de gestaciones gemelares; señala que no hubo diferencias significativas en los efectos secundarios notificados.

Side effects and compliance in twin pregnancies according to treatment group: progesterone ( $n = 334$ ) or placebo ( $n = 341$ )

	Progesterone group	Placebo group
<i>Side effects*</i>		
Central nervous system	32 (9.6)	39 (11.4)
Headache	13 (3.9)	17 (5.0)
Skin	11 (3.3)	10 (2.9)
Gastrointestinal	13 (3.9)	21 (6.2)
Reproductive system and breasts	194 (58.1)	213 (62.5)
Vaginal discharge	150 (44.9)	168 (49.3)
Vaginal itching	14 (4.2)	17 (5.0)
Miscellaneous	13 (3.9)	16 (4.7)
<i>Compliance†</i>		
Compliant	276 (82.6)	283 (83.0)
Not compliant because of:		
Side effect	23 (6.9)	25 (7.3)
Intrauterine death	2 (0.6)	1 (0.3)
Admission to hospital	6 (1.8)	7 (2.1)
Other reasons/unknown	18 (5.4)	21 (6.2)
Never started treatment (returned sealed box)	9 (2.7)	4 (1.2)
Number of pessaries used per woman (mean $\pm$ SD)	79.5 $\pm$ 24.9	78.9 $\pm$ 24.1

Data presented as  $n$  (%) unless stated. \*Grouped according to organ system. †Compliance defined as continuing treatment until 34 weeks, preterm rupture of membranes or delivery.

### FONSECA E<sup>59</sup> (2007)

El estudio realizado Fonseca E et al, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con el objetivo de investigar la incidencia de parto prematuro espontáneo con el uso de capsulas de progesterona 200 mg administrado por vía vaginal, en mujeres asintomáticas con cuello uterino corto, los investigadores informaron que no hubo eventos adversos importantes ni efectos secundarios en ninguno de los dos grupos, además indican que ninguna mujer comunicó aumento de la frecuencia o gravedad de los efectos

<sup>58</sup> Rode L, K Klein, K H Nicolaidis, E Krampfl-Bettelheim Ann Tabor PREDICT Group. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Sep;38(3):272-80.

<sup>59</sup> Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357:462-9



secundarios generales o locales, como somnolencia, fatiga, dolor de cabeza o irritación genital, o cualquier nuevo síntoma después del inicio del tratamiento.

### c. VIGIACCESS

En la base de datos VigiAccess<sup>60</sup> de la OMS indica que desde 2006 hasta el 2017 se recuperaron 6 440 registros que reportaron 10 620 tipos de sospechas de reacciones adversas del medicamento progesterona, presentados en la siguiente tabla, considerar que estos datos no hace diferencia entre forma farmacéutica y concentración del medicamento:

	WHO-ART TERMINOLOGY	TOTAL
1	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	43
2	Trastornos cardíacos	150
3	Trastornos congénitos, familiares y genéticos	120
4	Trastornos del oído y laberinto	105
5	Trastornos endocrinos	22
6	Alteraciones oculares	165
7	Trastornos gastrointestinales	686
8	Trastornos generales, alteraciones del lugar de administración	1863
9	Trastornos hepatobiliares	91
10	Trastornos del sistema inmunológico	129
11	Infecciones e infestaciones	257
12	Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento	449
13	Investigaciones	345
14	Trastornos del metabolismo y la nutrición	57
15	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	258
16	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	889
17	Trastornos del sistema nervioso	1053
18	Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	466
19	Problemas con el producto	91
20	Trastornos psiquiátricos	475
21	Trastornos renales y urinarios	58
22	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	1180
23	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	259
24	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1017
25	Circunstancias sociales	25
26	Procedimientos quirúrgicos y médicos	80
27	Trastornos vasculares	287

### d. EUDROVIGILANCIA

En la base de datos Eudrovigilancia<sup>61</sup> de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta junio del 2017 se reportaron 1 854 casos de sospecha de reacciones adversas para progesterona, considerar que estos datos no hacen diferencia entre forma farmacéutica y concentración del medicamento.

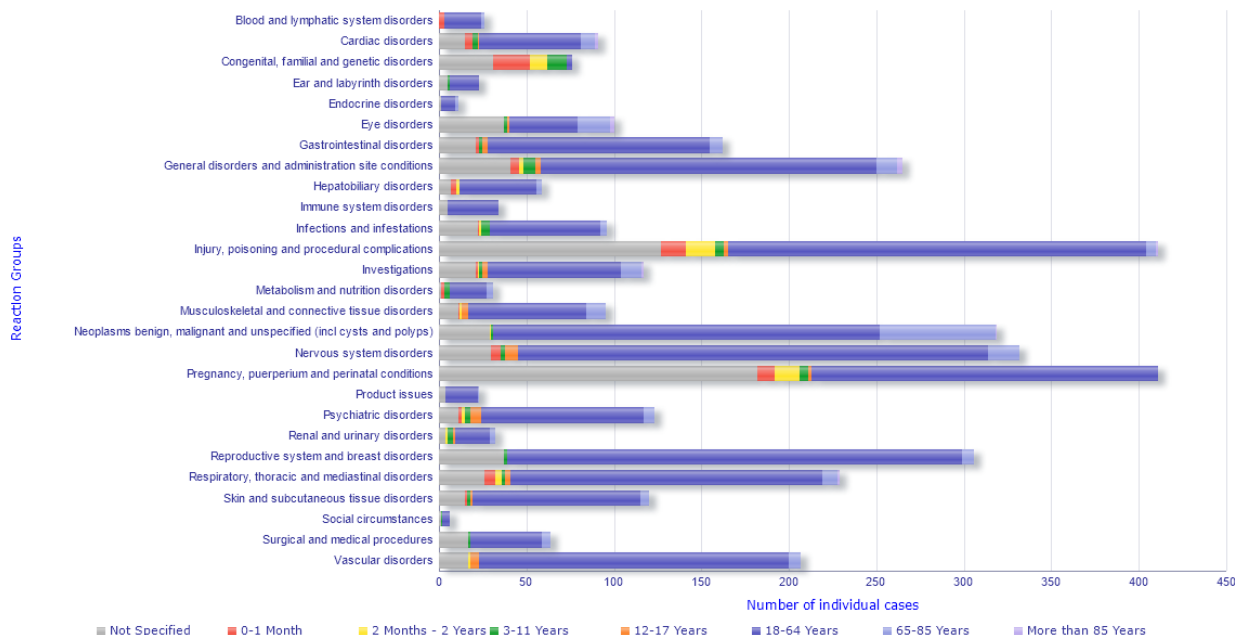
<sup>60</sup>WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: Julio 2017]. URL disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

<sup>61</sup> Progesterone. Base de datos Europea de informes de presuntas reacciones adversas. Disponible en: [http://www.adrreports.eu/es/search\\_subst.html#](http://www.adrreports.eu/es/search_subst.html#)





Choose how you want to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **PROGESTERONE** (up to Jun 2017)



## IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS

### a. CONSUMOS

#### MINSA

Los consumos de progesterona 200 mg capsulas blandas reportadas por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud<sup>62</sup> de mayo 2016 a abril 2017 (12 meses) es de 11 158 unidades, se desconoce la indicación médica y la vía de administración del consumo de este medicamento en los establecimientos de salud, por lo que se deduciría según el consumo que la experiencia del uso de progesterona 200 mg capsula para la prevención del parto prematuro a nivel nacional en el Ministerio de Salud es baja.

FECHA	HOSPITAL DE APOYO CHULUCANAS-PIURA	HOSPITAL DE LA AMISTAD PERÚ – COREA SANTA ROSA II-2-PIURA	HOSPITAL SAN JUAN DE LURIGANCHO-LIMA	INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL-LIMA
Mayo 2016	0	155	0	672
Junio 2016	0	0	0	17
Julio 2016	0	338	2	0
Agosto 2016	0	104	39	0
Septiembre 2016	0	219	29	94
Octubre 2016	0	83	0	700
Noviembre 2016	0	150	0	1043

<sup>62</sup> DIGEMID/MINSA. Análisis detallado de la disponibilidad de P.F., D.M. Y P.S. [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2017]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=821>



FECHA	HOSPITAL DE APOYO CHULUCANAS-PIURA	HOSPITAL DE LA AMISTAD PERÚ – COREA SANTA ROSA II-2-PIURA	HOSPITAL SAN JUAN DE LURIGANCHO-LIMA	INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL-LIMA
Diciembre 2016	0	215	35	815
Enero 2017	0	142	75	1313
Febrero 2017	0	0	15	1301
Marzo 2017	86	0	53	1645
Abril 2017	0	0	47	1771
<b>TOTAL</b>	<b>86</b>	<b>1406</b>	<b>295</b>	<b>9371</b>

FUENTE: DIGEMID- Análisis detallado de la disponibilidad de P.F., D.M. Y P.S.-Abril 2017

## b. COSTOS

Costos obtenidos de acuerdo a precios locales:

Medicamento Capsula Blanda	Dosis (mg/día)	Costo/unidad S/	Costo/semana/paciente S/	Tratamiento total (aprox. 10 semanas) S/
Progesterona 200 mg	200 mg	2.80 <sup>63</sup>	19.60	196.00

Del Ensayo clínico realizado por Fonseca el número necesario a tratar (NNT) sería 6.58 esto significaría que por cada 6 pacientes tratados con progesterona se evitaría 1 parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación, con este dato se concluiría que para prevenir un parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación se invertiría un total de S/ 1 176 .00, haciendo el mismo ejercicio con el ensayo clínico realizado por Norman el NNT sería 47 por lo que la inversión en este caso sería S/ 9 212.00, en estos montos sólo incluye el precio de la progesterona 200 mg y no los otros procedimientos realizados en cada paciente.

## X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

### a. AGENCIAS REGULADORAS

En la revisión realizada en las agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria<sup>64</sup>, ninguno de estas agencias autorizó el uso de progesterona de 200 mg cápsulas blandas para la prevención de parto prematuro.

N°	Agencia Reguladora	Indicación
01	Alemania	No indica para parto prematuro
02	Australia	No indica para parto prematuro
03	Bélgica	No indica para parto prematuro
04	Canadá	No indica para parto prematuro
05	Corea	No indica para parto prematuro

<sup>63</sup> Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precio sector público reportado por el Instituto Materno Perinatal) [Internet]. [Fecha de consulta:julio 2017]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

<sup>64</sup> Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID/MINSA. Agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2017]. URL disponible en: <https://bvccenadim.digemid.minsa.gob.pe/enlaces/agencias-reguladoras-de-paises-de-alta-vigilancia-sanitaria>



N°	Agencia Reguladora	Indicación
06	Dinamarca	No indica para parto prematuro
07	España	No indica para parto prematuro
08	Estados Unidos	No indica para parto prematuro
09	Francia	No indica para parto prematuro
10	Holanda	No indica para parto prematuro
11	Italia	No indica para parto prematuro
12	Japón	No indica para parto prematuro
13	Noriega	No indica para parto prematuro
14	Portugal	No indica para parto prematuro
15	Reino unido	No indica para parto prematuro
16	Suecia	No indica para parto prematuro
17	Suiza	No indica para parto prematuro
18	EMA	No indica para parto prematuro

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD<sup>65</sup>

En la 20ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (2017) no se encuentra considerada el principio activo progesterona 200 mg.

## XI. CONCLUSIONES

La Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública del Ministerio de Salud señala que en el Perú la tasa de parto prematuro se encuentra alrededor de 7%, y según los datos del Boletín Estadístico de Nacimientos Perú: 2016 del Sistema de Registro del Certificado de Nacido Vivo en Línea, en el año 2016 se registraron 30 294 partos prematuros; lo que coloca a esta entidad como uno de los principales problemas de salud pública.

En función de la edad gestacional se consideran las siguientes categorías para los prematuros:

- Inmaduro o prematuro extremo: Nacido entre las 22 a 27 semanas de gestación
- Prematuro intermedio o muy prematuro: Nacido entre las 28 a 31 semanas de gestación
- Prematuro moderado a tardío. Nacido entre las 32 a 36 semanas de gestación.

La progesterona es la hormona natural secretada por el cuerpo lúteo y por la placenta en grandes cantidades a partir del tercer mes de embarazo. Ejerce múltiples acciones fisiológicas, en particular sobre los órganos diana previamente sensibilizados por los estrógenos: gestágena, antiestrogénica, no androgénica y antialdosterona. La progesterona absorbida por vía vaginal pasa a la circulación general eludiendo el metabolismo de primer paso hepático. Los estudios realizados muestran unos efectos sobre el endometrio superiores a los esperados de los niveles circulantes en sangre, por lo cual se postula la existencia de un alto grado de selectividad del útero por la progesterona y también que una fracción de la hormona administrada intravaginalmente llegaría directamente al útero (primer paso uterino), sin pasar a la circulación general.

La absorción a través de la mucosa vaginal es rápida, produciendo concentraciones elevadas de progesterona en plasma, desde la 1ª hora que sigue a la administración.

<sup>65</sup> World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Junio 2017]; URL disponible en : [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th\\_EML2017.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1)



Los sumarios evaluados en el informe señalan que el uso de la progesterona por vía vaginal en mujeres con embarazo simple podría prevenir el parto prematuro en mujeres con cuello uterino corto (<20mm) para la Base Dynamed y Best Practice esta prevención podría ser con progesterona 200 mg pero con un nivel 2 de evidencia (nivel medio), ambas bases hacen referencia al estudio realizado por Norman que no confirmarían sus recomendaciones; Uptodate señala que se puede prevenir con progesterona pero no indica en que concentración y forma farmacéutica. El nivel de evidencia en estos Sumarios no es concluyente. En el caso de la prevención de parto prematuro en mujeres con embarazos múltiples, estos Sumarios recomiendan unánimemente que la progesterona no tiene ningún beneficio.

De la 8 Guías Clínicas revisadas la Guía de Australia y México recomiendan el uso de progesterona 200 mg por vía vaginal para la prevención del parto prematuro, guías basadas en los resultados del estudio de Fonseca y Rode.

La Revista Prescrire es una revista independiente de la asociación francesa Mieux Prescrire, sin ánimo de lucro y que no acepta ninguna donación ni ayuda de los laboratorios, en el que analizan comparativamente los fármacos que salen al mercado o las novedades terapéuticas de medicinas que ya se comercializaban, en el 2016 esta revista señaló según la evidencia publicada que la eficacia de la progesterona y de la hidroxiprogesterona desde el segundo trimestre de embarazo para la prevención del parto prematuro es muy incierto. En su publicación del 2017 según el estudio realizado por Norman señala que la progesterona administrada por vía vaginal es ineficaz en la prevención del parto prematuro y sus complicaciones, lo que no recomiendan exponer al feto a esta hormona.

La Agencia CADTH en su informe del 2014 sobre el uso de capsulas vaginales de progesterona para la prevención del aborto espontáneo y el parto prematuro, señala que hasta esa fecha la evidencia sugeriría que el riesgo de parto prematuro antes de las 37 semanas o 34 semanas de gestación puede ser inferiores con cápsulas de progesterona en comparación con placebo o ningún tratamiento, pero señala también que en la evidencia revisada hubo inconsistencias respecto a la significación estadística y los resultados deberían ser tomadas con precaución; así mismo indican que la evidencia carece de información sobre la seguridad a largo plazo.

En la Revisión realizada en los siete meta-análisis y revisiones sistemáticas concluyen que los progestágenos en general disminuyen significativamente el riesgo prematuro, pero sugieren que se realicen estudios para determinar la concentración y vía de administración correcta. El único meta-análisis encontrado que evalúa el uso de progesterona por vía vaginal para la prevención de parto prematuro es el realizado por Romero, este meta-análisis incluyen estudios del uso de progesterona en forma de capsulas, supositorios y gel; en concentraciones diarios de 90 mg, 100 mg y 200 mg, siendo muy heterogéneo para concluir que la progesterona capsulas de 200 mg sea la forma farmacéutica y la concentración adecuada para prevenir el parto prematuro.

La CRD de la Universidad de York en su revisión del meta-análisis publicado por Romero en el 2012, la CRD señala que la metodología de revisión fue robusta y la calidad de los ensayos fue alta, la base de evidencia para la conclusión fue limitada, con casi todo el peso del análisis derivado sólo de dos ensayos. El número limitado de ensayos tiene ramificaciones adicionales ya que la consistencia de los resultados entre ensayos y la generalización no se pudo evaluar con precisión. Del mismo modo, el potencial de sesgo de publicación sigue siendo no cuantificable, aunque la búsqueda robusta puede mitigar esta preocupación. Las



conclusiones reflejan la evidencia, pero los resultados pueden no ser confiables, particularmente cuando se trata de resultados con eventos raros.

El Meta-análisis realizado por Schuit del uso de progesterona en la prevención de parto prematuro en embarazos gemelares señala que caproato de 17-hidroxiprogesterona ni la progesterona por vía vaginal redujeron la incidencia del resultado perinatal adverso.

De los tres ensayos clínicos revisados los estudios realizados por Fonseca y Norman para la prevención de parto prematuro fueron realizados con progesterona 200 mg capsulas administrados por vía vaginal, pero con resultados diferentes. En el Estudio realizado por Fonseca los resultados parto espontáneo antes de las 34 semanas de gestación fue menos frecuente en el grupo con progesterona que en el grupo placebo (19,2% frente a 34,4%), para el estudio realizado por Norman los resultados de parto espontáneo antes de las 34 semanas de gestación tuvieron una diferencia no significativa entre el grupo con progesterona y en el grupo placebo (16% frente 18%); entre estos estudios también se encontraron diferencias en el número de participantes, el estudio de Fonseca fueron asignadas 125 mujeres en el brazo de progesterona, mientras que en el estudio de Norman en el brazo de progesterona fueron asignadas 618 mujeres.

Los resultados de la información encontrada respecto a la seguridad del uso progesterona en la mujer gestante no sería diferente a los reportados comúnmente al ser usados en otras indicaciones. La información respecto a la exposición del bebé se concluyó que la progesterona era seguro en un seguimiento de 2 años, faltando información sobre la seguridad a largo plazo, por lo que concluyen algunos revisores no exponerlos a la progesterona.

El consumo de progesterona 200 mg capsulas blandas a nivel nacional realizada por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud es baja siendo el Hospital de la Amistad Perú-Corea en Piura y el Instituto nacional Materno Perinatal de Lima los que registraron consumos significativos entre mayo del 2016 y abril 2017, se desconoce la indicación médica y la vía de administración del consumo de este medicamento realizado en estos establecimientos de salud.

Respecto al costo del uso de progesterona 200 mg capsulas blandas para la prevención de parto prematuro en aproximadamente 10 semanas sería de S/ 196.00 pero considerando los NNT de los estudios estos montos serian diferentes. Del Ensayo clínico realizado por Fonseca el NNT sería 6.58 esto significaría que por cada 6 pacientes tratados con progesterona se evitaría 1 parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación, con este de dato se concluiría que para prevenir un parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación se invertiría un total de S/ 1 176 .00, haciendo el mismo ejercicio con el ensayo clínico realizado por Norman el NNT sería 47 por lo que la inversión en este caso sería S/ 9 212.00, en estos montos sólo incluye el precio de la progesterona 200 mg y no los otros procedimientos realizados en cada paciente.

En la revisión realizada en las agencias reguladoras de los países de alta vigilancia sanitaria se encontró que ninguna de esas agencias autoriza el uso de progesterona 200 mg capsulas blandas administradas por vía vaginal en la prevención de parto prematuro. La 20° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud no recomienda el uso de Progesterona 200 mg en ninguna indicación.

En base a información científica respecto al medicamento progesterona 200 mg capsulas blandas, se concluye que existe evidencia científica con resultados controversiales que la



progesterona de 200 mg capsulas blandas puede prevenir el parto prematuro, por lo que no se autorizaría su uso hasta obtenerse información más concreta sobre su eficacia y seguridad a largo plazo para su uso en la prevención de parto prematuro como intervención masiva.