

Universidad Internacional para el Desarrollo Sostenible



Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina y Cirugía

Monografía para optar al título de Medicina y Cirugía

Eficacia y seguridad de la progesterona oral en comparación con la progesterona vaginal para la continuación del embarazo en mujeres con amenaza de aborto del primer trimestre: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos.

Autoras:

Br. Jennifer Juliana García Espinoza

Br. Gleysis Nahaniel Aguilar Amador

Tutor Científico:

Dr. José Antonio Medrano Martínez

Médico especialista en Ginecología y Obstetricia

Asesor

Dr. Steven Cuadra., MD., LicMed., Msc., PhD.

Juigalpa, Nicaragua, 07 de agosto, 2026.

DEDICATORIA

Dedico la presente monografía, fruto del esfuerzo, la constancia y la dedicación, a Dios, por iluminar mi camino y concederme la fortaleza necesaria para superar cada desafío que se presentó durante mi formación académica.

A mis padres, Jenny Espinoza y Delver García, quienes han sido mi mayor inspiración y el pilar fundamental en cada etapa de mi vida, por sus sacrificios y por la confianza permanente que han depositado en mí.

A dos grandes personas en mi vida, Pastora Artola y Mayra García, por su apoyo incondicional, por haber creído en mí y por enseñarme a nunca rendirme. Este logro es también el reflejo de su presencia a lo largo de mi camino.

De manera especial, dedico esta monografía a mi pareja, por su comprensión, paciencia y compañía. Gracias por creer en mí y por ser una fuente de inspiración y fortaleza en cada paso hacia esta meta.

Finalmente, dedico este esfuerzo a todas aquellas personas que, con sus consejos, palabras de aliento y confianza, contribuyeron significativamente a mi crecimiento personal y académico.

Jennifer Juliana García Espinoza

Dedico este logro, primeramente, a Dios, por guiarme en cada paso de mi camino y brindarme la fortaleza necesaria para alcanzar esta meta.

Dedico esta tesis a mis padres, quienes, con amor, sacrificio y apoyo incondicional, hicieron posible este sueño; por ser mi inspiración constante y el motor que me impulsó a nunca rendirme.

Este trabajo está dedicado a todas aquellas personas que creyeron en mí y me acompañaron durante mi formación médica. A mis maestros y pacientes, quienes me enseñaron el verdadero significado de la medicina y de la vocación de servicio.

Con amor y gratitud, dedico esta tesis a quienes estuvieron presentes en los momentos más difíciles y celebraron conmigo cada logro. Hoy culmina una etapa llena de esfuerzo y aprendizaje; por ello, dedico este logro a quienes fueron parte fundamental de este camino.

Gleysis Nahaniel Aguilar Amador

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que estuvieron presentes e hicieron posible la realización de esta monografía.

En primer lugar, agradezco a Dios Padre Todopoderoso por haberme brindado la sabiduría, la fortaleza y la inteligencia necesarias para culminar satisfactoriamente esta etapa de mi vida.

A mis padres, Jenny Espinoza y Delver García, por ser pilares fundamentales en mi vida académica y personal; por enseñarme a nunca rendirme, guiarme siempre y brindarme su motivación constante durante todo mi proceso de formación.

Asimismo, agradezco de manera especial a dos grandes personas, Pastora Artola y Mayra García, por su apoyo incondicional y por impulsarme constantemente a seguir adelante hasta alcanzar esta meta.

A mi tutor académico, por su disposición, orientación y valiosos aportes, los cuales fueron esenciales para la elaboración y el desarrollo de esta investigación.

De igual manera, agradezco a los docentes que, de una u otra forma, compartieron sus conocimientos y me brindaron herramientas académicas fundamentales durante mi proceso de formación.

Finalmente, deseo agradecer a mi pareja por acompañarme en cada momento, motivarme a seguir adelante y brindarme su amor y apoyo incondicional durante este proceso académico.

Jennifer Juliana García Espinoza

Hoy se cumple un sueño construido con sacrificio, fe y perseverancia. Que este título de Medicina sea el inicio de una vida llena de éxitos y de servicio a los demás.

Agradezco profundamente a Dios, quien me ha brindado la fortaleza y la valentía necesarias para enfrentar cada obstáculo que se ha presentado en mi camino.

A mis padres, quienes fueron mi mayor apoyo durante este proceso. A Denis Arturo Aguilar, por ser el padre que estuvo presente en todo momento, especialmente cuando más lo necesitaba; por motivarme y enseñarme a nunca rendirme. A Juana María Amador, mi madre, por ser mi consejera, motivarme cada día a seguir adelante y brindarme una educación basada en valores. Gracias por enseñarme que los sueños pueden cumplirse cuando todo se pone en las manos de Dios.

Les agradezco profundamente por creer en mí, por el apoyo que me brindaron desde el primer día hasta el final y por ayudarme a cumplir este sueño. Sin su amor incondicional, no habría sido posible alcanzar esta meta.

A mis hermanos, Bellaniris Aguilar Amador, Wilmer Aguilar Amador, Enma Aguilar Amador, Víctor Aguilar Amador y quien en vida fue Leonel Antonio Aguilar Amador, por ser parte esencial de mi vida y de este sueño. Gracias por su amor incondicional y por sostenerme en mis momentos de cansancio. Este triunfo también es de ustedes.

Asimismo, agradezco a mi tutor académico por su paciencia, disposición y valiosos aportes durante el desarrollo de la investigación, los cuales fueron fundamentales para concluir satisfactoriamente nuestra tesis.

Gleysis Nahaliel Aguilar Amador

RESUMEN

La amenaza de aborto constituyó una complicación frecuente del primer trimestre asociada con riesgo de pérdida gestacional. El objetivo de esta revisión fue determinar la eficacia y seguridad de la progesterona oral frente a la progesterona vaginal para la continuación del embarazo en mujeres con amenaza de aborto del primer trimestre. El método consistió en una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados identificados en PubMed, CENTRAL, Google Scholar y SciELO hasta mayo de 2026. Se incluyeron estudios que compararon progesterona o progestágenos orales con progesterona vaginal y evaluaron la continuación del embarazo, el aborto, el nacido vivo o los eventos adversos. Se identificaron 199 registros en bases de datos y 11 mediante búsqueda manual; después de eliminar duplicados, cribar títulos y resúmenes y revisar 39 textos completos, se incluyeron seis estudios, de los cuales cinco aportaron datos al metaanálisis. Se realizó síntesis narrativa y metaanálisis de efectos aleatorios; el riesgo de sesgo y la calidad metodológica se evaluaron mediante RoB 2, y el sesgo de publicación mediante gráfico de embudo y pruebas de Egger y Begg. Los principales resultados fueron una continuación del embarazo en 290 de 336 mujeres del grupo oral y en 247 de 336 del grupo vaginal. La vía oral mostró mayor probabilidad de continuación del embarazo (RR = 1,18; IC 95%: 1,10–1,27; $p < 0,001$), sin heterogeneidad estadística ($I^2 = 0\%$). La calidad metodológica fue variable, no se evidenció sesgo de publicación y la información sobre seguridad fue limitada. Se concluyó que la progesterona oral mostró mayor eficacia, aunque los hallazgos debieron interpretarse con cautela por las limitaciones metodológicas y las diferencias entre formulaciones.

Palabras claves: Amenaza de aborto, progesterona oral, progesterona vaginal, continuación del embarazo, revisión sistemática

ABSTRACT

First-trimester threatened miscarriage was a common complication associated with a risk of pregnancy loss. The objective of this review was to determine the efficacy and safety of oral progesterone compared with vaginal progesterone for pregnancy continuation in women with first-trimester threatened miscarriage. The method consisted of a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials identified in PubMed, CENTRAL, Google Scholar, and SciELO up to May 2026. Studies comparing oral progesterone or oral progestogens with vaginal progesterone and assessing pregnancy continuation, miscarriage, live birth, or adverse events were included. A total of 199 records were identified through database searches and 11 through manual searching. After duplicates were removed, titles and abstracts were screened, and 39 full-text articles were reviewed, six studies were included, five of which contributed data to the meta-analysis. A narrative synthesis and random-effects meta-analysis were performed. Risk of bias and methodological quality were assessed using RoB 2, while publication bias was evaluated through a funnel plot and Egger's and Begg's tests. The main results showed pregnancy continuation in 290 of 336 women in the oral group and in 247 of 336 women in the vaginal group. The oral route showed a higher probability of pregnancy continuation (RR = 1.18; 95% CI: 1.10–1.27; $p < 0.001$), with no statistical heterogeneity ($I^2 = 0\%$). Methodological quality varied, no evidence of publication bias was found, and information on safety was limited. It was concluded that oral progesterone showed greater efficacy, although the findings had to be interpreted cautiously because of methodological limitations and differences among formulations.

Keywords: Threatened miscarriage, oral progesterone, vaginal progesterone, pregnancy continuation, systematic review.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	i
ABSTRACT.....	ii
ÍNDICE GENERAL.....	i
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	iv
LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS.....	vi
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES	3
2.1. Estudios internacionales.....	3
2.2. Estudios en Nicaragua.....	5
III. JUSTIFICACIÓN	6
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
V. OBJETIVOS	10
5.1. Objetivo general.....	10
5.2. Objetivos específicos.....	10
VI. MARCO TEÓRICO	11
6.1. Definición de amenaza de aborto en el primer trimestre	11
6.2. Epidemiología del aborto espontáneo temprano	12
6.3. Mecanismos fisiopatológicos del aborto en el primer trimestre	13
6.4. Función endocrina de la progesterona en el embarazo temprano.....	15
6.5. Insuficiencia lútea y su relación con el aborto	16
6.6. Fundamento fisiológico del uso de progesterona exógena.....	17
6.7. Farmacocinética de la progesterona administrada por vía oral	19
6.8. Farmacocinética de la progesterona administrada por vía vaginal	20

6.9.	Diferencias en biodisponibilidad según la vía de administración	21
6.10.	Criterios clínicos para la selección de la vía de administración	23
6.11.	Reacciones adversas y complicaciones asociadas al uso de progesterona.....	24
VII.	HIPÓTESIS.....	27
VIII.	DISEÑO METODOLÓGICO	28
8.1.	Formato de reporte	28
8.2.	Criterios de elegibilidad	29
8.3.	Fuentes de información y estrategia de búsqueda	30
8.4.	Proceso de selección de estudios	31
8.5.	Extracción de datos	32
8.6.	Evaluación del riesgo de sesgo	34
8.7.	Métodos de síntesis.....	35
8.8.	Evaluación del sesgo de publicación.....	37
IX.	RESULTADOS	38
9.1.	Resultados del objetivo 1. Características generales, clínicas y metodológicas de los ensayos clínicos.....	38
9.2.	Resultados del objetivo 2. Riesgo de sesgo de los estudios	46
9.3.	Resultados del objetivo 3. Evaluación de la eficacia de la progesterona oral versus vaginal.....	49
9.4.	Resultados del objetivo 4. Evaluación de la seguridad.....	55
X.	DISCUSIÓN.....	59
10.1.	Síntesis e interpretación de los hallazgos principales.....	59
10.2.	Comparación de los resultados con la evidencia internacional disponible.....	61
10.3.	Implicaciones para la práctica clínica y para Nicaragua	71

10.4. Implicaciones para investigaciones futuras	73
10.5. Fortalezas y limitaciones de este estudio	75
XI. CONCLUSIONES.....	77
XII. RECOMENDACIONES.....	79
XIII. REFERENCIAS	80
XIV. ANEXOS.....	85
14.1. Anexo 1. Estrategia de búsqueda.....	85
14.2. Anexo 2. Listado de estudios finales seleccionados a ser incluidos en la revisión sistemática y metanálisis	87
14.3. Anexo 3. Matrices	88
14.4. Anexo 3. Tablas suplementarias.....	89

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características de los estudios incluidos (seis ensayos clínicos) en la revisión sistemática sobre progesterona oral frente a progesterona vaginal en mujeres con amenaza de aborto del primer trimestre.	43
Tabla 2. Características clave y resultados de los ensayos clínicos seleccionados para el metaanálisis del efecto de la progesterona oral frente a la progesterona vaginal sobre la continuación del embarazo más allá de las 20 semanas en mujeres con amenaza de aborto del primer trimestre	51
Tabla 3. Metaanálisis para la estimación combinada del efecto de la progesterona oral frente a la progesterona vaginal en la continuación del embarazo más allá de las 20 semanas en mujeres con amenaza de aborto del primer trimestre.	52
Tabla 4. Evaluación del sesgo de publicación de los estudios incluidos en el metaanálisis para la estimación combinada del efecto de la progesterona oral frente a la progesterona vaginal en la continuación del embarazo más allá de las 20 semanas en mujeres con amenaza de aborto del primer trimestre	54
Tabla 5. Reacciones adversas, complicaciones y evaluación de la seguridad de la progesterona oral y vaginal en los estudios incluidos	57
Tabla S 1. Razón de clasificación del riesgo de sesgo y calidad de los estudios incluidos en la revisión.	89
Tabla S 2. Parámetros usados para la evaluación del sesgo de publicación	94
Tabla S 3. Estimación de las pruebas usadas para la evaluación del sesgo de publicación	95
Figura 1. Diagrama Prisma del proceso de identificación, cribado, revisión y selección de estudios a ser incluidos en la revisión sistemática.	39
Figura 2. Procedencia geográfica (país de los estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la revisión sistemática.....	40
Figura 3. Evaluación de la calidad de los estudios y presencia de sesgo de acuerdo a la herramienta RoB 2 de la Biblioteca Cochrane	48
Figura 4. Gráfico de bosque (Forest plot) del efecto de la progesterona oral frente a la progesterona vaginal sobre la continuación del embarazo más allá de las 20	

semanas en mujeres con amenaza de aborto del primer trimestre. Elaborado con la	
.....	53
Figura 5. Gráfico de embudo (funnel plot) para la evaluación del sesgo de	
publicación en los estudios incluidos en el metaanálisis.	55

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

β -hCG: Gonadotropina coriónica humana beta.

CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials.

CI: Intervalo de confianza.

Cochrane RoB 2: Herramienta Cochrane para la evaluación del riesgo de sesgo en ensayos clínicos aleatorizados.

EE: Error estándar.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

gl: Grados de libertad.

hCG: Gonadotropina coriónica humana.

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

I²: Porcentaje de variabilidad atribuible a heterogeneidad estadística entre estudios.

ln(RR): Logaritmo natural del riesgo relativo.

MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

OR: Odds ratio o razón de momios.

p: Valor de significancia estadística.

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

RR: Riesgo relativo.

SciELO: Scientific Electronic Library Online.

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.

SUCRA: Surface Under the Cumulative Ranking Curve.

τ^2 : Varianza entre estudios en un metaanálisis.

I. INTRODUCCIÓN

La amenaza de aborto del primer trimestre se caracteriza por la presencia de sangrado vaginal, con o sin dolor abdominal, en un embarazo intrauterino viable y con cérvix cerrado. Esta condición representa la complicación más frecuente del embarazo temprano y ocurre en aproximadamente 15 % a 20 % de las gestaciones, de las cuales cerca de una cuarta parte progresa a aborto espontáneo. Su aparición genera impacto clínico y emocional significativo, además de incertidumbre respecto a la evolución del embarazo, lo que justifica la búsqueda de intervenciones terapéuticas dirigidas a favorecer la continuidad de la gestación durante esta etapa inicial (Zhao et al., 2025; Wahabi et al., 2018).

El mantenimiento del embarazo temprano depende en gran medida de la progesterona, hormona fundamental para la implantación embrionaria, la deciduización endometrial, la reducción de la contractilidad uterina y la modulación de la respuesta inmunológica materno-fetal. La disminución de sus niveles se ha asociado con pérdida gestacional temprana, lo que ha sustentado el uso terapéutico de progestágenos en mujeres con amenaza de aborto. Por esta razón, la suplementación con progesterona se ha incorporado ampliamente en la práctica clínica, aunque con variaciones en tipo de progestágeno, dosis y vía de administración empleada (Wahabi et al., 2018; Demir et al., 2023).

La evidencia clínica sobre la eficacia de los progestágenos muestra resultados variables. Revisiones sistemáticas han señalado que el tratamiento con progesterona probablemente reduce la tasa de aborto espontáneo en comparación con placebo o ausencia de tratamiento, aunque sin efectos claros sobre parto pretérmino, anomalías congénitas o tasa de nacidos vivos. Además, la certeza de la evidencia es limitada debido a heterogeneidad metodológica entre los ensayos clínicos, diferencias en las poblaciones incluidas y variabilidad en los esquemas terapéuticos evaluados (Wahabi et al., 2018; Devall et al., 2021).

En los últimos años, la comparación entre las vías de administración oral y vaginal ha adquirido especial relevancia clínica. Algunos ensayos clínicos controlados han

mostrado que la progesterona vaginal no incrementa de manera significativa la tasa de nacidos vivos en mujeres con amenaza de aborto, mientras que estudios comparativos entre progesterona oral y vaginal han descrito diferencias en la continuación del embarazo con resultados inconsistentes entre investigaciones. Estas discrepancias dificultan establecer conclusiones definitivas sobre cuál vía ofrece mayor beneficio terapéutico (McLindon et al., 2023; Parveen et al., 2021).

Revisiones sistemáticas recientes que incluyen estudios que evaluaron múltiples progestágenos sugieren que ciertas formulaciones orales, particularmente la didrogesterona, podrían reducir el riesgo de aborto en comparación con placebo e incluso frente a progesterona vaginal, sin demostrar diferencias significativas en otros desenlaces perinatales. Estos hallazgos reflejan la complejidad del efecto terapéutico de los progestágenos y la necesidad de interpretar la evidencia considerando tipo de fármaco, vía de administración y características clínicas de las pacientes (Zhao et al., 2025).

De forma general, la literatura disponible muestra beneficios potenciales de la progesterona en la amenaza de aborto del primer trimestre, pero también resultados contradictorios respecto a la comparación entre vías de administración. Esta incertidumbre limita la toma de decisiones clínicas basadas en evidencia sólida. Por ello, resulta pertinente realizar una revisión sistemática con metaanálisis de ensayos clínicos que compare la eficacia de la progesterona oral frente a la progesterona vaginal para la continuación del embarazo, con el fin de aportar información clara y útil para la práctica obstétrica.

II. ANTECEDENTES

2.1. Estudios internacionales

Lee et al. (2017) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de 9 ensayos clínicos aleatorizados (n=913) en mujeres con aborto amenazado para evaluar la eficacia de la progesterona. Los estudios incluyeron pacientes tratadas con didrogesteron oral, progesterona vaginal o control. Encontraron que la tasa de aborto fue significativamente menor en el grupo con progesterona (13.0% vs. 21.7%; OR 0.53; IC95% 0.36–0.78; p=0.001). La didrogesteron oral mostró mayor efecto (11.7% vs. 22.6%; OR 0.43; IC95% 0.26–0.71; p=0.001), mientras que la progesterona vaginal no fue significativa. Los autores concluyeron que la progesterona, especialmente la didrogesteron oral, reduce el riesgo de aborto.

Wahabi et al. (2018) llevaron a cabo una revisión sistemática Cochrane con metaanálisis de 7 ensayos clínicos (n=696) en mujeres con aborto amenazado, evaluando la eficacia de progestágenos frente a placebo o ningún tratamiento. Encontraron que los progestágenos probablemente reducen el riesgo de aborto (RR 0.64; IC95% 0.47–0.87), con mayor efecto en formulaciones orales (RR 0.57; IC95% 0.38–0.85), mientras que la progesterona vaginal no mostró efecto significativo (RR 0.75; IC95% 0.47–1.21). No hubo impacto claro en parto pretérmino (RR 0.86; IC95% 0.52–1.44).

Wang et al. (2019) realizaron un metaanálisis de 8 ensayos clínicos aleatorizados (n=845) en mujeres con aborto amenazado para evaluar la eficacia de distintos tipos de progesterona. El análisis mostró que el tratamiento con progesterona reduce el riesgo de aborto (RR 0.64; IC95% 0.48–0.85). La didrogesteron presentó mayor efecto (RR 0.49; IC95% 0.33–0.75) en comparación con progesterona natural (RR 0.69; IC95% 0.40–1.19). La administración oral fue más efectiva (RR 0.55; IC95% 0.38–0.79) que la vaginal. Los autores concluyeron que la progesterona es efectiva, especialmente la didrogesteron.

Devall et al. (2021) realizaron una revisión sistemática con metaanálisis en red de 7 ensayos clínicos aleatorizados (n=5682) en mujeres con aborto amenazado o

recurrente, evaluando la efectividad y seguridad de distintos progestágenos. El análisis mostró que, en general, los progestágenos tienen poco o ningún efecto en la tasa de nacidos vivos frente a placebo (progesterona vaginal RR 1.03; IC95% 1.00–1.07). Sin embargo, en mujeres con sangrado temprano y antecedentes de aborto, la progesterona vaginal aumentó modestamente los nacidos vivos (RR 1.08; IC95% 1.02–1.15). No se observaron diferencias relevantes en eventos adversos. Los autores concluyen que el beneficio es limitado y específico a subgrupos.

Zhao et al. (2022) realizaron un metaanálisis en red de 59 ensayos clínicos aleatorizados (n=10,424) en mujeres con aborto amenazado para comparar eficacia y seguridad de progestágenos. Utilizando SUCRA, la didrogesteron oral mostró el menor riesgo de aborto (100%), seguida de progesterona vaginal (67.9%), mientras que la progesterona oral micronizada tuvo el peor desempeño (15.7%). El análisis integró múltiples comparaciones indirectas entre tratamientos. Los autores sugieren que la didrogesteron oral es la opción más efectiva entre los progestágenos disponibles para el tratamiento del aborto amenazado.

Kuptarak y Phupong (2024, Tailandia) realizaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con 100 mujeres con aborto amenazado (6–20 semanas), comparando didrogesteron oral vs. placebo. La tasa de embarazo en curso >20 semanas fue 90% en el grupo tratado vs. 86% en placebo (p=0.538), sin diferencias significativas. Tampoco hubo diferencias en eventos adversos. Los autores remarcen que la didrogesteron oral no previene el aborto en esta población, cuestionando su eficacia clínica en este contexto.

Zhao et al. (2025) realizaron un metaanálisis en red de 18 ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron mujeres con primer aborto amenazado, evaluando distintos progestágenos. La didrogesteron oral redujo significativamente el riesgo de aborto frente a placebo (OR 0.50; IC95% 0.32–0.76) y frente a progesterona vaginal (OR 0.57; IC95% 0.36–0.89). La progesterona oral también fue superior a placebo (OR 0.61; IC95% 0.39–0.93). No se observaron diferencias en nacidos vivos, parto pretérmino ni anomalías congénitas. Los autores concluyeron que la

didrogesterona oral es más efectiva para reducir aborto, aunque sin impacto en otros desenlaces.

2.2. Estudios en Nicaragua

Despues de realizar una búsqueda en las bases de datos de revistas indexadas en los repositorios de las universidades de Nicaragua y del Ministerio de Salud de Nicaragua, se encontraron estudios realizados en el país sobre la temática.

III. JUSTIFICACIÓN

La realización de esta revisión sistemática es importante en la práctica clínica porque la amenaza de aborto del primer trimestre es una situación frecuente en la atención obstétrica y las decisiones de tratamiento suelen tomarse con información limitada o variable. La existencia de diferentes esquemas de progesterona y distintas vías de administración provoca que no siempre exista una conducta uniforme entre los médicos. Esto puede llevar a indicar tratamientos sin beneficio claro o a no utilizar la opción más efectiva. Una síntesis rigurosa de ensayos clínicos permitirá orientar mejor la elección terapéutica para favorecer la continuación del embarazo.

Desde el punto de vista teórico, este estudio permite aclarar cómo influye la vía de administración de la progesterona en la evolución del embarazo temprano. Aunque el uso de progestágenos es común, la evidencia disponible no siempre es interpretada de la misma manera, lo que dificulta integrar el conocimiento en una explicación coherente. La revisión sistemática con metaanálisis organizará los resultados existentes, mostrará en qué coinciden o difieren los estudios y aportará una base científica más clara para comprender el papel terapéutico de la progesterona en la amenaza de aborto.

En el aspecto metodológico, esta investigación es necesaria porque los ensayos clínicos disponibles presentan tamaños de muestra pequeños, diferencias en su diseño y distintos desenlaces evaluados. Analizar cada estudio por separado no permite obtener una conclusión confiable. El uso de métodos sistemáticos de búsqueda, selección crítica, evaluación del riesgo de sesgo y síntesis cuantitativa permitirá aumentar la precisión de las estimaciones de efecto. De esta forma, el metaanálisis ofrecerá una medida global más confiable sobre la eficacia comparativa de la progesterona oral y vaginal.

La relevancia social del estudio se relaciona con el impacto que tiene la posible pérdida de un embarazo deseado en la mujer, su familia y el entorno cercano. Contar con información clara sobre tratamientos que realmente puedan ayudar a

continuar la gestación contribuye al bienestar emocional y a la confianza en la atención médica. Además, utilizar de manera adecuada los tratamientos disponibles favorece un mejor uso de los recursos sanitarios, lo cual es especialmente importante en sistemas de salud con limitaciones económicas.

En términos prácticos, los resultados de esta revisión podrán ser utilizados por médicos generales, obstetras y médicos en formación para tomar decisiones basadas en evidencia al atender mujeres con amenaza de aborto del primer trimestre. También podrán servir como referencia para la elaboración de guías clínicas y protocolos de manejo. Las principales beneficiarias serán las mujeres embarazadas que presentan esta condición, al recibir tratamientos con mayor respaldo científico y con mejores posibilidades de favorecer la continuación del embarazo.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con esta investigación se pretende estudiar la eficacia y la seguridad de la progesterona oral en comparación con la progesterona vaginal para favorecer la continuación del embarazo en mujeres con amenaza de aborto durante el primer trimestre. Se busca integrar los ensayos clínicos que comparan ambas vías, con el propósito de determinar si alguna incrementa la probabilidad de continuar la gestación más allá de las 20 semanas, alcanzar un nacido vivo o prevenir el aborto. También se pretende comparar las reacciones adversas y complicaciones relacionadas con el medicamento o la vía empleada, valorar la calidad metodológica de los estudios y obtener una estimación conjunta para decisiones clínicas basadas en evidencia.

Esta problemática es global, afecta a mujeres de diferentes países y puede presentarse en servicios de urgencias, atención primaria, control prenatal y obstetricia. La amenaza de aborto se manifiesta por sangrado vaginal, con o sin dolor abdominal, en una gestación intrauterina viable y con el cuello uterino cerrado. Aunque el embarazo puede continuar, una proporción de los casos progresa hacia la pérdida gestacional, lo que genera incertidumbre para la mujer y el personal sanitario. El problema ocurre en un contexto donde la progesterona se utiliza con frecuencia, pero las decisiones sobre el tipo de progestágeno, la dosis, la duración y la vía de administración varían entre profesionales, instituciones y protocolos.

El estado actual del objeto de estudio se puede resumir en la existencia de evidencia clínica relevante, pero todavía insuficiente para establecer conclusiones definitivas sobre la superioridad de una vía. Los ensayos disponibles comparan diferentes progestágenos orales, principalmente didrogesterona o progesterona micronizada, con diversas formulaciones vaginales, dosis y duraciones del tratamiento. Algunos estudios informan mayor continuación del embarazo con la vía oral, mientras otros encuentran resultados comparables entre ambas intervenciones. Además, existen diferencias en las características de las participantes, la edad gestacional, los antecedentes de pérdidas, los criterios diagnósticos y los desenlaces evaluados.

Por ello, los resultados individuales no permiten definir con precisión cuál vía ofrece mayor eficacia y seguridad.

En esta investigación se aborda la relación entre los siguientes hechos: la progesterona cumple funciones en la preparación endometrial, la reducción de la contractilidad uterina y el mantenimiento del embarazo temprano; la amenaza de aborto implica sangrado en una gestación aún viable y un riesgo de pérdida; y la suplementación con progestágenos se utiliza para favorecer la continuidad gestacional. Sin embargo, las vías oral y vaginal presentan diferencias farmacológicas, prácticas y de tolerabilidad que pueden modificar la respuesta al tratamiento. A estas relaciones se suman la diversidad de formulaciones, dosis, poblaciones y diseños, la calidad metodológica variable y la posibilidad de sesgos, lo que dificulta interpretar aisladamente los resultados disponibles.

La población afectada corresponde a las mujeres con amenaza de aborto durante el primer trimestre, especialmente aquellas con sangrado vaginal y temor ante la posible pérdida de un embarazo deseado. También repercute en sus familias por la ansiedad e incertidumbre sobre la evolución gestacional. Asimismo, involucra a profesionales de salud que deben seleccionar un tratamiento eficaz y seguro, además de los servicios sanitarios que administran sus recursos.

Ante lo anteriormente expuesto se formula la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la eficacia y seguridad de la progesterona oral en comparación con la progesterona vaginal para la continuación del embarazo en mujeres con amenaza de aborto del primer trimestre?

V. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Determinar la eficacia y seguridad de la progesterona administrada por vía oral en comparación con la progesterona administrada por vía vaginal para la continuación del embarazo en mujeres con amenaza de aborto del primer trimestre, mediante una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos.

5.2. Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas y metodológicas de los ensayos clínicos que comparan la progesterona administrada por vía oral y por vía vaginal en mujeres con amenaza de aborto del primer trimestre.
2. Analizar el riesgo de sesgo de los estudios individuales y el grado global de calidad de la evidencia al integrar los resultados de los ensayos clínicos incluidos.
3. Determinar si el uso de progesterona administrada por vía oral incrementa la probabilidad de continuación del embarazo más allá de las 20 semanas y de lograr un embarazo exitoso con nacido vivo, en comparación con la progesterona administrada por vía vaginal.
4. Comparar la frecuencia de reacciones adversas y complicaciones relacionadas con el fármaco y con la vía de administración entre la progesterona administrada por vía oral y la administrada por vía vaginal.

VI. MARCO TEÓRICO

6.1. Definición de amenaza de aborto en el primer trimestre

La amenaza de aborto se define como la presencia de sangrado vaginal durante el embarazo temprano, con o sin dolor abdominal, en una gestación intrauterina viable y con el cuello uterino cerrado. En la literatura revisada, el límite gestacional varía según la fuente: algunas definiciones la ubican antes de las 20 semanas de gestación, mientras que otras consideran el sangrado antes de las 12 semanas cuando se refiere específicamente al primer trimestre. Esta precisión es importante porque la amenaza de aborto no equivale a aborto inevitable: mientras el cuello permanece cerrado y existe viabilidad embrionaria o fetal, el embarazo aún puede continuar. Por ello, el diagnóstico requiere distinguirla de otras condiciones del sangrado temprano, como embarazo ectópico, pérdida gestacional ya establecida, aborto incompleto o causas no obstétricas de sangrado genital. (Hendriks et al., 2019; Kongwattanakul et al., 2025; Wahabi et al., 2018)

Desde el punto de vista clínico, la amenaza de aborto forma parte del espectro de sangrado del primer trimestre. La evaluación inicial debe confirmar la localización del embarazo, la viabilidad embrionaria y el estado cervical. La historia clínica permite estimar edad gestacional, cantidad de sangrado, presencia de dolor y antecedentes obstétricos; el examen físico ayuda a valorar estabilidad hemodinámica, origen del sangrado y estado del cuello uterino. La ecografía transvaginal es central para confirmar saco gestacional intrauterino, saco vitelino, embrión y actividad cardíaca cuando corresponde. Asimismo, la β -hCG cuantitativa puede orientar la interpretación ecográfica, especialmente cuando aún no se visualiza claramente un embarazo intrauterino. (Hendriks et al., 2019; Kongwattanakul et al., 2025)

La amenaza de aborto debe entenderse como un diagnóstico clínico-pronóstico, no como una causa única de pérdida gestacional. El sangrado temprano puede reflejar alteraciones de implantación, función lútea insuficiente, anomalías cromosómicas, trastornos uterinos, factores inmunológicos, endocrinos o infecciosos. En

consecuencia, la misma manifestación clínica puede corresponder a procesos biológicos distintos, algunos potencialmente modificables y otros no. Esta heterogeneidad explica por qué no todas las pacientes con sangrado temprano evolucionan hacia aborto espontáneo y por qué la selección adecuada de la población es fundamental cuando se evalúan intervenciones como la progesterona. (Carp, 2012; Kongwattanakul et al., 2025; Wahabi et al., 2018)

6.2. Epidemiología del aborto espontáneo temprano

El aborto espontáneo temprano es una de las complicaciones más frecuentes del embarazo. En términos generales, el aborto espontáneo afecta aproximadamente al 15%–20% de los embarazos clínicamente reconocidos, aunque las estimaciones varían según la definición utilizada, el límite gestacional aplicado y el tipo de población estudiada. Zhao et al. señalan que los abortos espontáneos representan alrededor de 23 millones de pérdidas gestacionales por año en el mundo. En el caso específico de la amenaza de aborto, se estima que el sangrado en etapas tempranas ocurre en cerca de una cuarta parte de las mujeres embarazadas, por lo que constituye un motivo habitual de consulta en servicios de urgencias, atención primaria y obstetricia. (Hendriks et al., 2019; Zhao et al., 2024; Wahabi et al., 2018)

La frecuencia de la amenaza de aborto también presenta variación geográfica y poblacional. Kongwattanakul et al. describen que se estima en 15%–20% de los embarazos antes de la semana 20, con progresión a aborto espontáneo en aproximadamente 20%–25% de los casos. En países asiáticos, las prevalencias reportadas son menores, alrededor de 8.3%–11.5%. Gong et al. también señalan que cerca del 25% de las mujeres presentan sangrado en etapas tempranas y que una proporción relevante puede evolucionar a pérdida gestacional. Estas diferencias pueden relacionarse con criterios diagnósticos, acceso a ecografía temprana, registro clínico y características de las poblaciones incluidas. (Gong et al., 2024; Kongwattanakul et al., 2025)

La carga epidemiológica no se limita a la frecuencia del evento. El aborto espontáneo puede asociarse con hemorragia, infección, necesidad de tratamiento médico o quirúrgico, y en contextos con acceso limitado a atención oportuna, con

mayor riesgo de morbilidad materna. También tiene consecuencias posteriores, ya que los antecedentes de aborto aumentan el riesgo de nuevas pérdidas, especialmente cuando se acumulan eventos previos. Kongwattanakul et al. describen que cada aborto adicional incrementa el riesgo de una nueva pérdida en cerca de 10%, alcanzando hasta 42% en mujeres con tres o más abortos previos. (Kongwattanakul et al., 2025; Zhao et al., 2024)

Además de su dimensión obstétrica, el aborto espontáneo y la amenaza de aborto tienen repercusiones psicológicas importantes. La literatura revisada describe ansiedad, síntomas depresivos, estrés postraumático y afectación emocional en mujeres y familias que enfrentan sangrado temprano o pérdidas gestacionales. Voon et al. señalan que el aborto puede producir repercusiones psicológicas sustanciales además de las complicaciones derivadas del sangrado o la infección. Por tanto, la alta frecuencia del problema, su recurrencia potencial y su carga física y emocional justifican el interés clínico en estrategias que ayuden a identificar mejor el pronóstico y optimizar el manejo de las pacientes con amenaza de aborto. (Kongwattanakul et al., 2025; Voon et al., 2022; Zhao et al., 2024)

6.3. Mecanismos fisiopatológicos del aborto en el primer trimestre

El aborto espontáneo en el primer trimestre es un evento multifactorial que resulta de la interacción de factores embrionarios, maternos y placentarios. Entre las causas más frecuentes se encuentran las anomalías cromosómicas del embrión, responsables de una proporción significativa de pérdidas tempranas. Se estima que entre el 50% y el 70% de los abortos en el primer trimestre se asocian con alteraciones genéticas, principalmente trisomías autosómicas, monosomía X y triploidías. Estas alteraciones suelen ocurrir de forma aleatoria y no necesariamente implican un riesgo aumentado en embarazos posteriores. (Voon et al., 2022; Wahabi et al., 2018)

Además de los factores genéticos, existen múltiples causas maternas que contribuyen al aborto temprano. Entre ellas se incluyen anomalías estructurales uterinas, trastornos trombofílicos, enfermedades autoinmunes, infecciones y condiciones endocrinas como la diabetes mellitus mal controlada o el síndrome de

ovario poliquístico. Factores como la edad materna avanzada, obesidad, antecedentes de aborto previo y exposiciones ambientales también se han asociado con mayor riesgo de pérdida gestacional. La presencia simultánea de varios de estos factores puede potenciar el riesgo y modificar el curso clínico del embarazo. (Kongwattanakul et al., 2025; Zhao et al., 2024; Wahabi et al., 2018)

Un mecanismo relevante en la fisiopatología del aborto temprano es la insuficiencia de la fase lútea, caracterizada por una producción inadecuada de progesterona durante las primeras semanas de gestación. Esta deficiencia puede comprometer la preparación endometrial, la implantación embrionaria y el desarrollo placentario inicial. La disfunción del cuerpo lúteo, una respuesta endometrial inadecuada a las hormonas sexuales o alteraciones en la placentación temprana pueden contribuir a este proceso. Asimismo, se ha descrito una menor expresión de factores angiogénicos en el endometrio en estos casos, lo que puede afectar la vascularización placentaria y favorecer la pérdida gestacional. (Kongwattanakul et al., 2025; Wahabi et al., 2018)

Desde el punto de vista inmunológico, el embarazo implica un delicado equilibrio entre tolerancia materna y defensa inmunitaria. Alteraciones en este equilibrio pueden favorecer el rechazo del embrión, que es genéticamente distinto a la madre. Se ha descrito un predominio de respuestas inflamatorias tipo Th1 sobre respuestas antiinflamatorias tipo Th2 en algunos casos de aborto, lo que contribuye a un ambiente uterino desfavorable. A esto se suma la activación de células inmunes y la liberación de mediadores inflamatorios que pueden interferir con la implantación y la estabilidad del embarazo temprano. (Czyzyk et al., 2017; Kongwattanakul et al., 2025)

Finalmente, los procesos fisiopatológicos del aborto temprano también incluyen alteraciones en la interacción materno-fetal a nivel placentario. Una implantación defectuosa, una invasión trofoblástica inadecuada o alteraciones en la perfusión uteroplacentaria pueden generar hipoxia y estrés oxidativo, afectando el desarrollo embrionario. En conjunto, estos mecanismos explican por qué la amenaza de aborto representa una manifestación clínica de múltiples procesos subyacentes y no una

entidad etiológica única, lo que tiene implicaciones directas en la respuesta a intervenciones terapéuticas. (Carp, 2012; Zhao et al., 2024)

6.4. Función endocrina de la progesterona en el embarazo temprano

La progesterona es una hormona fundamental para el establecimiento y mantenimiento del embarazo temprano. Durante las primeras semanas, es secretada principalmente por el cuerpo lúteo bajo la estimulación de la gonadotropina coriónica humana, y posteriormente su producción es asumida por la placenta en el proceso conocido como transición luteoplacentaria, que ocurre entre las semanas 6 y 10 de gestación. Esta hormona desempeña un papel central en la preparación del endometrio para la implantación y en el mantenimiento de un ambiente uterino adecuado para el desarrollo embrionario. (Kongwattanakul et al., 2025; Zhao et al., 2024)

A nivel endometrial, la progesterona induce cambios secretorios que permiten la implantación del blastocisto y favorecen la decidualización del tejido endometrial. Este proceso es esencial para la formación de una interfaz materno-fetal funcional. Además, la progesterona promueve la estabilidad del tejido uterino al reducir la contractilidad miometrial, lo que contribuye a evitar la expulsión del contenido uterino en etapas tempranas del embarazo. Estas acciones explican su papel clave en la continuidad de la gestación. (Wahabi et al., 2018; Voon et al., 2022)

Otro aspecto relevante de la función de la progesterona es su papel inmunomodulador. Durante el embarazo, el sistema inmunológico materno debe tolerar al embrión, que posee material genético paterno. La progesterona favorece este proceso al modular la respuesta inmunitaria hacia un perfil antiinflamatorio, promoviendo la producción de citocinas tipo Th2 y reduciendo la actividad de respuestas proinflamatorias tipo Th1. Además, induce la producción del factor bloqueador inducido por progesterona, que contribuye a la tolerancia inmunológica en la interfaz materno-fetal. (Carp, 2012; Czyzyk et al., 2017)

La progesterona también influye en la vascularización y el desarrollo placentario. Participa en la regulación de factores angiogénicos y en la adaptación del flujo

sanguíneo uterino, facilitando el adecuado intercambio de nutrientes y oxígeno entre madre y embrión. Alteraciones en estos procesos pueden comprometer la viabilidad del embarazo y favorecer eventos adversos, incluyendo el aborto temprano. (Kongwattanakul et al., 2025)

La progesterona actúa a través de múltiples mecanismos complementarios que incluyen la preparación endometrial, la modulación inmunológica, la regulación de la contractilidad uterina y el soporte de la función placentaria. Esta multiplicidad de efectos explica por qué la disminución de sus niveles o una respuesta tisular inadecuada pueden asociarse con la pérdida gestacional, y sustenta el interés clínico en su uso terapéutico en mujeres con riesgo de aborto. (Zhao et al., 2024; Wahabi et al., 2018)

6.5. Insuficiencia lútea y su relación con el aborto

La insuficiencia lútea se define como una producción inadecuada de progesterona por el cuerpo lúteo durante la fase temprana del embarazo, lo que puede comprometer la implantación embrionaria y el mantenimiento de la gestación. En condiciones normales, el cuerpo lúteo secreta progesterona en respuesta a la estimulación por gonadotropina coriónica humana, asegurando un entorno endometrial adecuado hasta que la placenta asume esta función. Cuando este mecanismo falla, se genera un ambiente hormonal insuficiente para sostener el embarazo, lo que se ha propuesto como uno de los factores etiológicos del aborto temprano. (Kongwattanakul et al., 2025; Wahabi et al., 2018)

Desde el punto de vista fisiopatológico, la insuficiencia lútea puede deberse a múltiples mecanismos, incluyendo disfunción del cuerpo lúteo, respuesta endometrial inadecuada a las hormonas sexuales o alteraciones en la señalización endocrina. También se han descrito defectos en la expresión de factores angiogénicos y en la vascularización endometrial, lo que afecta la implantación y el desarrollo inicial del trofoblasto. Estos cambios pueden conducir a una placentación deficiente y, en consecuencia, a la interrupción del embarazo. (Kongwattanakul et al., 2025)

La relación entre niveles de progesterona y riesgo de aborto ha sido evaluada en múltiples estudios. Se ha observado que concentraciones bajas de progesterona en el primer trimestre se asocian con mayor probabilidad de pérdida gestacional. En este contexto, la progesterona también ha sido estudiada como marcador pronóstico. Gong et al. reportaron que la medición única de progesterona en mujeres con amenaza de aborto tiene un buen desempeño diagnóstico para predecir pérdida gestacional, con un área bajo la curva de 0.85 (IC95% 0.81–0.88), y valores aún mayores cuando se utilizan puntos de corte bajos. (Gong et al., 2024)

Sin embargo, la insuficiencia lútea como causa directa de aborto sigue siendo un tema de debate. Aunque existe plausibilidad biológica, no todos los casos de niveles bajos de progesterona conducen a pérdida gestacional, ni todos los abortos se asocian con deficiencia hormonal. Esto sugiere que la insuficiencia lútea puede actuar como un factor contribuyente dentro de un contexto multifactorial, más que como una causa única. Asimismo, la variabilidad interindividual en los niveles de progesterona y en la respuesta tisular limita su uso como único criterio diagnóstico. (Zhao et al., 2024; Wahabi et al., 2018)

La insuficiencia lútea representa un mecanismo potencialmente relevante en el aborto temprano, especialmente en subgrupos de pacientes. Su identificación tiene implicaciones clínicas, ya que constituye uno de los fundamentos para el uso de progesterona exógena como intervención terapéutica en mujeres con amenaza de aborto o antecedentes de pérdida gestacional recurrente. (Kongwattanakul et al., 2025; Voon et al., 2022)

6.6. Fundamento fisiológico del uso de progesterona exógena

El uso de progesterona exógena en el embarazo temprano se basa en su papel esencial en la implantación y mantenimiento de la gestación. Dado que la progesterona endógena es clave para la estabilidad del endometrio, la supresión de la contractilidad uterina y la tolerancia inmunológica materno-fetal, la suplementación hormonal se ha propuesto como una estrategia para compensar deficiencias relativas o absolutas en su producción o acción. Este fundamento fisiológico ha llevado al uso extendido de progestágenos en mujeres con amenaza

de aborto o antecedentes de pérdidas gestacionales. (Wahabi et al., 2018; Voon et al., 2022)

Los progestágenos comprenden tanto la progesterona natural como compuestos sintéticos que actúan sobre los receptores de progesterona. Estos pueden administrarse por diferentes vías, incluyendo oral, vaginal e intramuscular, cada una con características farmacológicas particulares. Independientemente de la vía, el objetivo terapéutico es lograr concentraciones adecuadas de hormona a nivel endometrial para sostener los procesos necesarios para la continuidad del embarazo. (Wahabi et al., 2018; Carp, 2012)

A nivel molecular, la progesterona exógena reproduce los efectos de la hormona endógena. Induce cambios secretorios en el endometrio que favorecen la implantación, modula la respuesta inmunológica para prevenir el rechazo del embrión y reduce la contractilidad uterina. Además, promueve la producción del factor bloqueador inducido por progesterona, que contribuye a un entorno inmunológico favorable para el embarazo. Estos mecanismos explican su potencial utilidad en la prevención de la pérdida gestacional. (Carp, 2012; Czyzyk et al., 2017)

Otra justificación importante para el uso de progesterona exógena es su efecto sobre la estabilidad uteroplacentaria. La hormona participa en la regulación de la perfusión uterina y en el desarrollo temprano de la placenta, lo que puede mejorar las condiciones para el crecimiento embrionario. Asimismo, al disminuir la contractilidad miometrial, reduce el riesgo de expulsión del contenido uterino en etapas tempranas del embarazo. (Wahabi et al., 2018; Kongwattanakul et al., 2025)

A pesar de esta base fisiológica sólida, la efectividad clínica de la progesterona exógena puede variar según la población estudiada, el momento de inicio del tratamiento y la presencia de factores de riesgo específicos. La evidencia sugiere que el beneficio puede ser mayor en mujeres con antecedentes de aborto previo o en aquellas con signos clínicos de insuficiencia hormonal. Por tanto, aunque el fundamento biológico es consistente, la respuesta clínica no es uniforme, lo que resalta la necesidad de evaluar de manera rigurosa las diferentes formas de

administración y su impacto en la continuación del embarazo. (Zhao et al., 2024; Voon et al., 2022)

6.7. Farmacocinética de la progesterona administrada por vía oral

La administración oral de progesterona representa una de las vías más utilizadas debido a su facilidad de uso y alta aceptabilidad por parte de las pacientes. Sin embargo, su farmacocinética está fuertemente influenciada por el metabolismo de primer paso hepático, lo que reduce la biodisponibilidad sistémica de la progesterona natural. Tras la administración oral, la hormona es absorbida en el tracto gastrointestinal y transportada al hígado, donde sufre una extensa metabolización antes de alcanzar la circulación sistémica, lo que genera concentraciones plasmáticas variables y, en ocasiones, impredecibles. (Carp, 2012; Wahabi et al., 2018)

Este metabolismo hepático produce múltiples metabolitos activos e inactivos, algunos de los cuales contribuyen a efectos secundarios como somnolencia, mareo o cefalea. Además, la variabilidad interindividual en la absorción y metabolismo puede generar diferencias significativas en los niveles séricos alcanzados con dosis similares. Estas características limitan la estabilidad farmacocinética de la progesterona natural administrada por vía oral y han motivado el desarrollo de formulaciones alternativas y análogos sintéticos con mejor perfil farmacológico. (Carp, 2012)

Entre los progestágenos orales, la didrogesterona destaca por su mejor biodisponibilidad y perfil farmacocinético más predecible. Este compuesto presenta una estructura molecular que le permite resistir en mayor medida el metabolismo hepático inicial, logrando concentraciones más estables sin generar metabolitos con efectos secundarios significativos. Además, carece de efectos androgénicos y no interfiere con la producción endógena de progesterona, lo que la convierte en una opción terapéutica atractiva en el contexto del embarazo temprano. (Carp, 2012)

A pesar de estas limitaciones, la vía oral permite alcanzar niveles sistémicos adecuados de progesterona, lo que puede ser suficiente para ejercer efectos

endocrinos generales. Sin embargo, se ha planteado que los niveles uterinos alcanzados pueden ser menores en comparación con otras vías, lo que podría influir en su eficacia clínica. Esta diferencia entre niveles séricos y tisulares es un aspecto clave en la interpretación de los efectos terapéuticos de la progesterona oral. (Wahabi et al., 2018)

La farmacocinética de la progesterona oral se caracteriza por una absorción variable, un metabolismo hepático significativo y una biodisponibilidad limitada, lo que puede influir en su efectividad clínica. Estas características han llevado a considerar alternativas con mejor distribución local o menor variabilidad farmacológica, particularmente en el manejo de condiciones como la amenaza de aborto, donde la estabilidad hormonal puede ser determinante. (Carp, 2012; Voon et al., 2022)

6.8. Farmacocinética de la progesterona administrada por vía vaginal

La administración vaginal de progesterona se ha desarrollado como una alternativa para superar las limitaciones farmacocinéticas de la vía oral. Esta vía permite la absorción directa de la hormona a través de la mucosa vaginal, evitando en gran medida el metabolismo de primer paso hepático. Como resultado, se logran concentraciones más altas de progesterona a nivel uterino, fenómeno conocido como “efecto de primer paso uterino”, lo que puede ser particularmente relevante en el contexto del embarazo temprano. (Carp, 2012; Wahabi et al., 2018)

Una característica distintiva de la vía vaginal es que produce niveles tisulares elevados en el útero, incluso cuando las concentraciones plasmáticas no son significativamente altas. Esto sugiere que la acción de la progesterona no depende exclusivamente de sus niveles séricos, sino también de su disponibilidad local en el tejido endometrial y miometrial. Este patrón de distribución puede favorecer efectos directos sobre el endometrio, la contractilidad uterina y la respuesta inmunológica local. (Carp, 2012)

Desde el punto de vista farmacocinético, la absorción vaginal es relativamente constante y menos variable que la vía oral, lo que permite una exposición más

sostenida al fármaco. Sin embargo, factores locales como el sangrado vaginal, la presencia de secreciones o la integridad de la mucosa pueden afectar la absorción y la retención del medicamento. En mujeres con sangrado activo, como ocurre en la amenaza de aborto, la administración vaginal puede resultar incómoda o potencialmente menos efectiva debido al arrastre del fármaco. (Carp, 2012; Voon et al., 2022)

Otra ventaja de la vía vaginal es la menor incidencia de efectos secundarios sistémicos, ya que se evita la formación de metabolitos derivados del metabolismo hepático. Esto mejora la tolerabilidad del tratamiento y puede favorecer la adherencia en el uso prolongado. No obstante, pueden presentarse efectos locales como irritación, flujo vaginal o incomodidad, que en algunos casos limitan su aceptación por parte de las pacientes. (Wahabi et al., 2018)

En conjunto, la progesterona administrada por vía vaginal presenta una farmacocinética caracterizada por una absorción local eficiente, mayor concentración uterina y menor variabilidad sistémica. Estas propiedades han llevado a su uso extendido en la práctica clínica, especialmente en situaciones donde se busca un efecto directo sobre el útero. Sin embargo, sus limitaciones prácticas en presencia de sangrado activo deben considerarse en la selección de la vía de administración en mujeres con amenaza de aborto. (Carp, 2012; Voon et al., 2022)

6.9. Diferencias en biodisponibilidad según la vía de administración

La biodisponibilidad de la progesterona varía significativamente según la vía de administración, lo que tiene implicaciones directas en su distribución sistémica y local. En la administración oral, la progesterona sufre un extenso metabolismo de primer paso hepático, lo que reduce la fracción activa disponible en la circulación y genera niveles plasmáticos variables. En contraste, la administración vaginal evita en gran medida este metabolismo inicial, permitiendo una mayor disponibilidad directa en el útero, aun cuando los niveles séricos no sean elevados. (Carp, 2012; Wahabi et al., 2018)

Un aspecto clave es la diferencia entre concentración sistémica y concentración tisular. La vía oral tiende a producir niveles plasmáticos más altos en relación con su efecto uterino, mientras que la vía vaginal genera concentraciones elevadas en el endometrio y miometrio con menor exposición sistémica. Este fenómeno, conocido como “efecto de primer paso uterino”, sugiere que la biodisponibilidad funcional de la progesterona puede ser mayor a nivel local con la administración vaginal, lo que podría traducirse en diferencias en su acción biológica. (Carp, 2012)

La biodisponibilidad también está influenciada por factores individuales y clínicos. En la vía oral, la variabilidad en la absorción gastrointestinal y en el metabolismo hepático contribuye a una mayor heterogeneidad en la respuesta. Por otro lado, en la vía vaginal, factores locales como el sangrado, el pH vaginal y la integridad de la mucosa pueden modificar la absorción del fármaco. En el contexto de la amenaza de aborto, donde el sangrado es un hallazgo frecuente, esta variabilidad puede ser particularmente relevante. (Voon et al., 2022; Carp, 2012)

Adicionalmente, la biodisponibilidad diferencial puede influir en el perfil de efectos adversos. La vía oral, al generar metabolitos hepáticos, se asocia con mayor frecuencia a efectos secundarios sistémicos como somnolencia o mareo. En contraste, la vía vaginal presenta menor exposición sistémica y, por ende, menor incidencia de estos efectos, aunque puede producir síntomas locales. Estas diferencias son importantes al considerar la tolerabilidad y la adherencia al tratamiento. (Wahabi et al., 2018)

Las diferencias en biodisponibilidad entre las vías oral y vaginal no solo reflejan aspectos farmacocinéticos, sino también diferencias potenciales en la acción terapéutica. La relación entre niveles sistémicos y tisulares, así como la variabilidad en la absorción, son elementos clave que deben considerarse al interpretar la eficacia de la progesterona en el manejo de la amenaza de aborto. (Carp, 2012; Voon et al., 2022)

6.10. Criterios clínicos para la selección de la vía de administración

La selección de la vía de administración de progesterona en la práctica clínica depende de múltiples factores relacionados con la paciente, la condición clínica y las características del fármaco. Entre los aspectos más relevantes se encuentran la facilidad de uso, la tolerabilidad, la adherencia al tratamiento y las preferencias de la paciente. La vía oral suele ser preferida por su simplicidad y comodidad, mientras que la vía vaginal puede ser menos aceptable en algunas pacientes debido a molestias locales o consideraciones culturales y personales. (Carp, 2012; Voon et al., 2022)

El contexto clínico específico también influye en la elección de la vía. En mujeres con amenaza de aborto, la presencia de sangrado vaginal puede dificultar la administración vaginal, ya sea por incomodidad o por la posible expulsión del medicamento. En estos casos, la vía oral puede ofrecer ventajas prácticas. Por otro lado, en situaciones donde se busca un efecto más directo sobre el útero, la vía vaginal puede ser considerada por su mayor concentración local, especialmente en pacientes sin sangrado activo significativo. (Carp, 2012)

Los antecedentes obstétricos de la paciente representan otro factor importante. La evidencia sugiere que el beneficio de la progesterona puede ser mayor en mujeres con antecedentes de aborto previo, particularmente en aquellas con múltiples pérdidas gestacionales. En estos casos, la decisión sobre la vía de administración puede estar influenciada por la necesidad de optimizar la exposición al fármaco, aunque no existe consenso claro sobre la superioridad de una vía sobre otra en todos los escenarios. (Zhao et al., 2024; Voon et al., 2022)

La seguridad y el perfil de efectos adversos también deben considerarse. La vía oral se asocia con mayor incidencia de efectos sistémicos debido al metabolismo hepático, mientras que la vía vaginal presenta menor impacto sistémico, pero puede generar efectos locales. La elección debe equilibrar estos aspectos, considerando la tolerabilidad individual y la posibilidad de mantener el tratamiento de forma sostenida. (Wahabi et al., 2018)

Finalmente, la disponibilidad de formulaciones y las recomendaciones de guías clínicas pueden influir en la selección de la vía. Algunas recomendaciones sugieren el uso de progestágenos en mujeres con riesgo elevado de aborto, aunque existe variabilidad en cuanto a la vía óptima. En ausencia de evidencia concluyente sobre la superioridad de una vía específica, la decisión clínica debe individualizarse, integrando factores farmacológicos, clínicos y preferencias de la paciente. (Kongwattanakul et al., 2025; Zhao et al., 2024).

6.11. Reacciones adversas y complicaciones asociadas al uso de progesterona

La progesterona exógena y los progestágenos se han utilizado para apoyar el mantenimiento del embarazo temprano por sus efectos sobre el endometrio, la contractilidad uterina y la respuesta inmunológica materno-fetal. En términos generales, presentan un perfil de seguridad favorable y la mayoría de las reacciones adversas descritas son leves, transitorias y dependientes de la formulación, la dosis, la duración y la vía de administración. Sin embargo, la interpretación de estos efectos debe considerar que síntomas como náuseas, cefalea, cansancio o molestias abdominales también pueden presentarse durante el embarazo, por lo que no siempre es posible atribuirlos exclusivamente al tratamiento. Las revisiones disponibles no han demostrado de manera consistente un incremento de eventos adversos graves relacionado con la suplementación con progesterona, aunque la calidad y amplitud del reporte de seguridad han sido variables entre los estudios (Wahabi et al., 2018; Devall et al., 2021; Zhao et al., 2025).

La administración oral se caracteriza por absorción gastrointestinal y metabolismo de primer paso hepático. En el caso de la progesterona natural micronizada, este proceso genera metabolitos activos que pueden ejercer efectos sobre el sistema nervioso central. Por ello, las reacciones adversas más relacionadas con esta vía incluyen somnolencia, mareo, cefalea y fatiga, además de náuseas, vómitos y molestias o cólicos abdominales. Estos efectos suelen ser leves, pero pueden interferir con las actividades cotidianas, disminuir la tolerabilidad y afectar la adherencia cuando el tratamiento se prolonga. La intensidad puede variar debido a

diferencias individuales en la absorción y el metabolismo hepático. La didrogesterona posee una estructura y un perfil farmacocinético diferentes, con mayor biodisponibilidad y concentraciones más predecibles; además, carece de actividad androgénica relevante, por lo que su tolerabilidad no debe asumirse idéntica a la de la progesterona oral micronizada (Carp, 2012; Wahabi et al., 2018; Voon et al., 2022).

La progesterona administrada por vía vaginal evita en gran medida el metabolismo hepático inicial y produce concentraciones elevadas en el útero con menor exposición sistémica. En consecuencia, la somnolencia, el mareo y otros efectos sistémicos pueden presentarse con menor frecuencia que con algunas formulaciones orales. Sus principales reacciones adversas son locales e incluyen irritación vaginal, aumento del flujo, sensación de humedad, incomodidad y salida parcial del medicamento. Estas manifestaciones pueden generar molestias, afectar la aceptación del tratamiento y dificultar su cumplimiento. En mujeres con amenaza de aborto, el sangrado vaginal puede incrementar la incomodidad y favorecer el arrastre del producto, lo que puede modificar su retención y absorción. Por tanto, aunque la vía vaginal ofrece una exposición uterina directa, su tolerabilidad depende de las condiciones locales y de las preferencias de la paciente (Carp, 2012; Wahabi et al., 2018; Voon et al., 2022).

Las complicaciones asociadas con la progesterona deben diferenciarse de las reacciones adversas leves. Entre los resultados de mayor importancia clínica se encuentran el aborto, el parto pretérmino, las anomalías congénitas y otros desenlaces maternos, fetales o neonatales. La evidencia sintetizada en revisiones sistemáticas no ha mostrado diferencias claras y consistentes en parto pretérmino, anomalías congénitas o eventos adversos graves entre las mujeres tratadas con progesterona y los grupos comparadores. Tampoco se ha establecido que la vía oral o vaginal incremente por sí misma el riesgo de complicaciones obstétricas mayores. No obstante, estos hallazgos requieren cautela porque muchos ensayos se concentraron en la eficacia y reportaron de manera incompleta los desenlaces de seguridad. En consecuencia, la selección de la vía debe individualizarse

considerando formulación, tolerabilidad, presencia de sangrado, antecedentes obstétricos y preferencias de la mujer, manteniendo vigilancia clínica durante el tratamiento y seguimiento de posibles síntomas (Wahabi et al., 2018; Devall et al., 2021; Zhao et al., 2024; Zhao et al., 2025).

VII. HIPÓTESIS

H1: La administración de progesterona por vía oral incrementará de forma significativa la probabilidad de continuación del embarazo en comparación con la progesterona administrada por vía vaginal en mujeres con amenaza de aborto del primer trimestre.

H0: La administración de progesterona por vía oral no incrementará de forma significativa la probabilidad de continuación del embarazo en comparación con la progesterona administrada por vía vaginal en mujeres con amenaza de aborto del primer trimestre.

VIII. DISEÑO METODOLÓGICO

8.1. Formato de reporte

La presente investigación se desarrolló como una revisión sistemática con metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados orientada a comparar la eficacia y seguridad de la progesterona administrada por vía oral frente a la progesterona administrada por vía vaginal en mujeres con amenaza de aborto del primer trimestre. El estudio se estructuró conforme a las directrices establecidas en la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Page et al., 2021), con el propósito de asegurar claridad, consistencia metodológica y transparencia en la descripción de cada una de las etapas del proceso investigativo.

El protocolo fue elaborado antes del inicio formal de la búsqueda bibliográfica y conteniendo de manera explícita la formulación de la pregunta de investigación, la hipótesis, los criterios de elegibilidad, las fuentes de información, las estrategias de búsqueda, el procedimiento de selección de estudios, los métodos de extracción de datos, la evaluación del riesgo de sesgo y el plan de síntesis de resultados.

El informe final de esta revisión sistemática presenta de manera estructurada el proceso de identificación, cribado, evaluación a texto completo e inclusión definitiva de los estudios, mediante un diagrama de flujo conforme a PRISMA. Asimismo, se describen con detalle las decisiones adoptadas en cada fase, incluyendo los motivos de exclusión de estudios, garantizando así la trazabilidad del proceso y la posibilidad de replicación por otros investigadores.

La metodología de esta revisión sistemática también tuvo como referencia las recomendaciones del Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Cumpston et al., 2019) en lo relativo a la evaluación del riesgo de sesgo y la realización del metaanálisis.

8.2. Criterios de elegibilidad

8.2.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron en la revisión sistemática aquellos estudios que cumplieron con los siguientes criterios definidos previamente:

- En primer lugar, se consideraron elegibles exclusivamente ensayos clínicos controlados y aleatorizados que comparasen de forma directa progesterona administrada por vía oral frente a progesterona administrada por vía vaginal en mujeres con diagnóstico de amenaza de aborto durante el primer trimestre de gestación.
- Se incluyeron ensayos con diseño paralelo, independientemente de si presentan cegamiento simple, doble o son abiertos, siempre que el procedimiento de asignación aleatoria esté claramente descrito.
- Se incluyeron estudio en los que la población de interés estuvo conformada por mujeres embarazadas con diagnóstico clínico de amenaza de aborto durante el primer trimestre, definido como la presencia de sangrado vaginal con o sin dolor abdominal, en el contexto de un embarazo intrauterino viable confirmado por ultrasonido y con cuello uterino cerrado. No se establecieron restricciones relacionadas con la edad materna, número de gestaciones previas, antecedentes de pérdidas gestacionales ni presencia de comorbilidades, siempre que el estudio especificó que la condición evaluada fuese amenaza de aborto.
- La intervención debió consistir en progesterona administrada por vía oral, incluyendo progesterona micronizada oral o didrogesterona, en cualquier dosis, frecuencia o duración de tratamiento. El grupo comparador debió recibir progesterona administrada por vía vaginal, independientemente de la presentación farmacéutica utilizada, siempre que se tratase del mismo principio activo o de progestágenos con finalidad terapéutica equivalente.
- Se incluyeron estudios en el que el desenlace principal fue la continuación del embarazo más allá de las 12 semanas de gestación. Se consideraron desenlaces secundarios la continuación del embarazo más allá de las 20

semanas, la tasa de nacido vivo, la ocurrencia de aborto espontáneo posterior al inicio del tratamiento y la frecuencia de eventos adversos maternos asociados al medicamento o a la vía de administración.

- No se aplicaron restricción por idioma ni por país de realización del estudio.
- Se incluyeron estudios publicados en revistas científicas revisadas por pares y literatura gris que cumpla criterios metodológicos adecuados y proporcione información suficiente para el análisis comparativo.
- En caso de publicaciones duplicadas derivadas de un mismo ensayo clínico, se incluyó únicamente la versión más completa y actualizada con el fin de evitar duplicación de datos y sobreestimación de resultados.

8.2.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron estudios observacionales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios de casos y controles, estudios transversales, series de casos, reportes de caso, editoriales, cartas al editor y protocolos de investigación.

- Asimismo, se excluyeron ensayos clínicos que compararon progesterona frente a placebo o frente a ausencia de tratamiento o sin comparación directa entre la vía oral y la vía vaginal.
- También serán excluyeron aquellos estudios que no reportaron datos suficientes para establecer comparación entre ambas vías de administración o que no presentasen información relacionada con los desenlaces definidos en el protocolo.
- Se excluyeron estudios no publicados en revistas revisadas por pares.

8.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática y exhaustiva en las bases de datos electrónicas MEDLINE/PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), SciELO y Google Scholar (Google Académico) . La estrategia de búsqueda combinó términos controlados y palabras clave libres relacionadas con amenaza de aborto, progesterona, administración oral, administración vaginal y ensayos clínicos aleatorizados.

Las estrategias de búsqueda fueron adaptadas a cada base de datos manteniendo coherencia conceptual entre los términos utilizados. Se emplearon operadores booleanos para combinar los conceptos principales, y se aplicarán filtros específicos para identificar ensayos clínicos cuando la base de datos lo permitía.

La búsqueda abarcó desde el inicio de indexación de cada base de datos hasta la fecha de cierre establecida para el estudio. No se aplicó restricción de idioma. Se registraron las fechas de ejecución de cada búsqueda y el número de resultados obtenidos en cada fuente.

Adicionalmente, se realizó búsqueda manual en las listas de referencias de los estudios incluidos y en revisiones sistemáticas relacionadas con el tema. También se revisaron registros de ensayos clínicos cuando fue pertinente, con el fin de identificar estudios publicados o en curso que pudiesen cumplir los criterios de elegibilidad.

Todas las búsquedas fueron ejecutadas por las autoras del estudio, quienes documentarán de forma detallada el procedimiento seguido en cada base de datos. La estrategia de búsqueda por cada base y sus resultados correspondientes se detallan en el anexo 1.

8.4. Proceso de selección de estudios

Los registros identificados en las bases de datos fueron exportados al software EndNote™ 20 para la organización de referencias y eliminación de duplicados. Posteriormente, dos revisores (las autoras de esta tesis) evaluarán de manera independiente los títulos y resúmenes aplicando los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos.

Los estudios que cumplieron los criterios preliminares fueron evaluados a texto completo con el fin de confirmar su elegibilidad definitiva. Durante esta fase, se registraron las razones específicas de exclusión de aquellos estudios que no cumplieron con los criterios establecidos.

Las discrepancias entre los revisores en cuanto a que estudio seleccionar e incluir en la revisión fueron resueltas mediante discusión y consenso. En caso de

desacuerdo persistente, se consultó a un tercer evaluador que actuó como árbitro (el tutor de esta tesis). Solo hubo un estudio en el que se necesitó un tercer evaluado (el tutor de la tesis). El proceso completo de selección fue documentado mediante un diagrama de flujo conforme a PRISMA 2020 (ver figura 1) y el listado de los estudios finalmente incluidos después de realizado el proceso de selección se detallan en el anexo 2.

8.5. Extracción de datos

Para la presente revisión sistemática se elaboró una matriz estructurada de extracción de datos diseñada específicamente para responder a la pregunta de investigación planteada, centrada en la comparación entre progesterona administrada por vía oral y progesterona administrada por vía vaginal en mujeres con amenaza de aborto del primer trimestre. La construcción inicial de la matriz se realizó considerando las variables metodológicas, clínicas y estadísticas relevantes para la síntesis cuantitativa posterior.

Antes de su aplicación definitiva, la matriz fue sometida a una prueba piloto utilizando un grupo preliminar de estudios (tres estudios) que cumplieron con los criterios de inclusión. Esta fase piloto permitió evaluar la claridad de las categorías definidas, la consistencia en la interpretación de las variables y la viabilidad de recopilar la información necesaria para el metaanálisis. Durante esta etapa se realizaron los ajustes en la estructura del instrumento, particularmente en la definición operativa de los desenlaces y en la estandarización de las medidas de efecto.

Una vez finalizada y validada la matriz, la extracción de datos, a partir solo de los estudios seleccionados, fue realizada por un primer revisor (la primera autora de la tesis), quien registró de manera sistemática la información correspondiente a cada estudio incluido. Posteriormente, un segundo revisor (la segunda autora de la tesis) verificó de forma independiente los datos extraídos, evaluando la precisión, congruencia y completitud de la información registrada. Las discrepancias identificadas entre ambos revisores fueron resueltas mediante discusión y consenso. En caso de desacuerdo persistente, se consultó a un tercer evaluador

que actuó como árbitro metodológico. En dos estudios se consultó con un tercer evaluador, llegándose luego a un consenso entre los dos primeros revisores o autoras de la tesis y el tercer evaluador, el tutor de la tesis.

Los datos extraídos de cada estudio incluyeron información bibliográfica básica, tales como autor o autores, año de publicación y país de realización. Se registraron además las características metodológicas del ensayo, incluyendo diseño específico, tipo de aleatorización, método de ocultamiento de la asignación, presencia o ausencia de cegamiento y duración del seguimiento.

En relación con la población estudiada, se recopilaron datos sobre tamaño de muestra total y por grupo, edad materna promedio o mediana, rango de edad cuando estuvo disponible, antecedentes obstétricos relevantes, criterios diagnósticos utilizados para definir amenaza de aborto y momento gestacional al inicio del tratamiento. También se registraron criterios de inclusión y exclusión específicos de cada ensayo.

Respecto a la intervención, se documentaron el tipo de progesterona utilizada por vía oral (por ejemplo, progesterona micronizada o didrogesterona), dosis administrada, frecuencia, duración del tratamiento y momento de inicio. En el grupo comparador se registraron la formulación de progesterona vaginal utilizada, dosis, frecuencia y duración del tratamiento. Cuando existieron diferencias relevantes en esquemas terapéuticos entre estudios, estas fueron consignadas para su consideración en el análisis.

En cuanto a los desenlaces, se recopiló el número de eventos observados en cada grupo para el desenlace principal de continuación del embarazo más allá de las 12 semanas, así como para los desenlaces secundarios definidos en el protocolo, incluyendo continuación más allá de las 20 semanas, tasa de nacido vivo, aborto espontáneo posterior al inicio del tratamiento y eventos adversos maternos. Se registraron las definiciones específicas empleadas por cada estudio para estos desenlaces, con el fin de identificar posibles variaciones conceptuales. De forma adicional se registraron las reacciones adversas y complicaciones reportadas en los estudios.

Se extrajeron las medidas de efecto reportadas por los estudios, tales como riesgos relativos, razones de momios u otras estimaciones, junto con sus respectivos intervalos de confianza al 95 % y valores de significancia estadística. En los casos en que las medidas de efecto no fueron reportadas directamente, pero se disponía de datos crudos suficientes, se procedió a calcular las estimaciones correspondientes a partir del número de eventos y del tamaño de muestra en cada grupo.

Los datos recopilados fueron organizados en tablas descriptivas que resumieron las características metodológicas y clínicas de los estudios incluidos. Estas tablas constituyeron la base para la síntesis narrativa inicial y facilitaron la identificación de similitudes y diferencias entre los ensayos. Asimismo, estas tablas sirvieron como insumo para determinar la viabilidad de realizar metaanálisis y para interpretar adecuadamente la magnitud y dirección de los efectos observados.

8.6. Evaluación del riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos incluidos se realizó utilizando la herramienta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) (Sterne et al., 2019), diseñada específicamente para estudios aleatorizados. Esta herramienta permitió analizar de manera estructurada los posibles sesgos que pudieron afectar la validez interna de los ensayos y, en consecuencia, la confiabilidad de los resultados integrados en la revisión.

La evaluación se llevó a cabo considerando los dominios establecidos por RoB 2, que incluyen el proceso de generación de la secuencia aleatoria, el ocultamiento de la asignación, las desviaciones de la intervención asignada, la presencia de datos incompletos de desenlaces, la medición de los resultados y la selección de los resultados reportados. Para cada dominio se analizó la información proporcionada en el estudio, así como la coherencia entre el diseño descrito y los resultados presentados.

Cada ensayo clínico fue evaluado de manera independiente por dos revisores capacitados en la aplicación de la herramienta RoB 2 (las autoras de la tesis). Las

autoras de esta tesis se capacitaron en el uso de la herramienta mediante el curso en línea disponible gratuitamente en el sitio web de la Biblioteca Cochrane. Se registraron la valoración correspondiente a cada dominio como “bajo riesgo de sesgo”, “algunas preocupaciones” o “alto riesgo de sesgo”, de acuerdo con los criterios establecidos por la herramienta. Las discrepancias entre revisores fueron resueltas mediante discusión y consenso. En caso de desacuerdo persistente, se consultó a un tercer evaluador para emitir un juicio definitivo. En dos casos se necesito al tercer evaluador (el tutor de la tesis), llegándose posteriormente a un consenso entre las revisoras (autoras de la tesis) y el tercer evaluador (tutor de la tesis).

Además del análisis por dominios individuales, se emitió un juicio global de riesgo de sesgo para cada estudio, considerando la interacción entre los distintos dominios evaluados. Este juicio global permitió clasificar cada ensayo como de bajo riesgo, con algunas preocupaciones o de alto riesgo de sesgo.

Los resultados de la evaluación del riesgo de sesgo fueron organizados en tablas resumen y gráficos que facilitaron su visualización comparativa. Esta información fue considerada en la interpretación de los resultados del metaanálisis, particularmente en la valoración de la consistencia de los hallazgos y en la realización de análisis de sensibilidad cuando sea pertinente. Asimismo, la calidad metodológica global de la evidencia fue considerada al momento de discutir los resultados. Los detalles del análisis se presentan en la sección de resultados y los datos extraídos para el análisis del riesgo de sesgo se detallan en anexos en la tabla suplementaria S1.

8.7. Métodos de síntesis

En una primera etapa, la información extraída de los ensayos clínicos incluidos fue sintetizada de forma narrativa y organizada en tablas descriptivas, en las cuales se detallarán las características metodológicas de cada estudio, las particularidades de la población incluida, los esquemas terapéuticos utilizados y los principales desenlaces reportados. Esta síntesis inicial permitió describir con claridad las similitudes y diferencias entre los ensayos en relación con el diseño, el tamaño

muestral, los criterios diagnósticos de amenaza de aborto, el tipo y dosis de progesterona administrada por vía oral y vaginal, así como la duración del tratamiento y el periodo de seguimiento. Estas tablas descriptivas se muestran en la sección de resultados.

La síntesis narrativa también permitió identificar posibles variaciones en la definición de los desenlaces, especialmente en lo referente a la continuación del embarazo más allá de determinadas semanas de gestación y a la definición de nacido vivo. Estas diferencias conceptuales fueron descritas de manera explícita, ya que podrían influir en la comparabilidad de los resultados y en la interpretación del efecto combinado.

Posteriormente, se procedió a realizar una síntesis cuantitativa mediante metaanálisis cuando se dispuso de al menos dos ensayos clínicos con desenlaces comparables y medidas de efecto susceptibles de ser combinadas. Se dio prioridad a los desenlaces dicotómicos, particularmente la continuación del embarazo más allá de las 12 semanas de gestación y la tasa de nacido vivo. Para cada desenlace, se combinaron las estimaciones de efecto reportadas por los estudios, tales como riesgos relativos (RR) u otras medidas equivalentes, junto con sus respectivos intervalos de confianza al 95 %.

En los casos en que los estudios no reportaron directamente medidas de efecto, pero proporcionaron datos crudos suficientes tales como número de eventos y tamaño de muestra por grupo, se calcularon las estimaciones correspondientes a partir de dicha información. Se procuró utilizar medidas homogéneas entre estudios; y cuando esto no fue posible, se realizaron transformaciones estadísticas apropiadas para permitir la comparación. Estas transformaciones incluyeron el cálculo del riesgo relativo y su intervalo de confianza a partir de los eventos y totales, seguido de la conversión del RR a su logaritmo natural $[\ln(RR)]$. Esta escala centró el efecto nulo en cero, facilitó la ponderación y combinación de los estudios y permitió construir el gráfico de bosque. Para evaluar el sesgo de publicación, se calcularon el error estándar del $\ln(RR)$, la precisión $(1/EE)$ y el efecto estandarizado $[\ln(RR)/EE]$, utilizados en el gráfico de embudo y las pruebas de Egger y Begg.

Los metaanálisis se llevaron a cabo utilizando un modelo de efectos aleatorios, considerando la heterogeneidad clínica esperada entre los ensayos, especialmente en relación con diferencias en las dosis de progesterona, duración del tratamiento y características de la población incluida. La heterogeneidad estadística fue evaluada mediante el estadístico I^2 y la prueba Q de Cochran, considerándose indicativa de heterogeneidad relevante un valor de I^2 igual o superior al 50 % o un valor de p menor de 0,05 en la prueba Q. Los resultados combinados son presentados mediante diagramas de bosque (Forest plots), los cuales muestran las estimaciones individuales de cada estudio y el efecto global agrupado. Cuando la información lo permitió, se realizaron análisis por subgrupos según el tipo específico de progestágeno utilizado por vía oral, con el fin de explorar si existen diferencias en la magnitud del efecto según la formulación empleada.

Para la realización del metanálisis y sus gráficos correspondientes se usó el programa MedCalc versión 23.6.1 (<https://www.medcalc.org/en/>). Los resultados y gráficos producto de la síntesis cuantitativa (metanálisis) se muestran en la sección correspondiente de resultados.

8.8. Evaluación del sesgo de publicación

El sesgo de publicación fue evaluado cuando el número de estudios incluidos en el metaanálisis lo permitió. Para ello, se realizó una inspección visual del gráfico de embudo, en el cual se representaron las estimaciones de efecto de cada estudio en función de su precisión. La presencia de asimetría marcada en el gráfico sugirió la existencia de sesgo de publicación.

De manera complementaria, se aplicó la prueba de regresión de Egger cuando se dispuso de datos suficientes para su cálculo. Un valor de p menor de 0,05 en esta prueba fue considerado indicativo de posible asimetría estadísticamente significativa. Los resultados del análisis del sesgo de publicación se presentan en la sección de resultado. Los parámetros utilizados y las fórmulas empleadas para el cálculo de las pruebas estadísticas utilizadas para el análisis del sesgo de publicación se detallan en las tablas suplementarias S2 y S3.

IX. RESULTADOS

9.1. Resultados del objetivo 1. Características generales, clínicas y metodológicas de los ensayos clínicos

El proceso de identificación, cribado, revisión y selección de los estudios se presenta en la Figura 1. Mediante la búsqueda en bases de datos se identificaron 199 registros, procedentes de PubMed (n = 51), Biblioteca Cochrane (n = 25), Google Scholar (n = 120) y SciELO (n = 3). Tras la eliminación de 66 registros duplicados, se cribaron 133 registros, de los cuales 95 fueron excluidos por no cumplir con los criterios iniciales de selección. Posteriormente, se buscaron para recuperación 38 informes potencialmente elegibles. De estos, dos no pudieron recuperarse debido a que las revistas donde se encontraban publicados ya no estaban activas, por lo que 36 informes fueron revisados a texto completo. Durante la evaluación de elegibilidad se excluyeron 30 informes: 21 por no responder a la pregunta de investigación, cinco porque no incluían comparación con progesterona administrada por vía vaginal y cuatro porque el desenlace evaluado no correspondía a la continuación del embarazo. (figura 1).

Además, mediante la revisión de referencias bibliográficas de revisiones previas se identificaron 11 registros. Luego del cribado, ocho fueron excluidos por falta de pertinencia y tres fueron revisados a texto completo; sin embargo, ninguno cumplió con los criterios de elegibilidad para su inclusión. Finalmente, se incluyeron seis estudios en la revisión sistemática. De estos, cinco aportaron datos para el metaanálisis.

La procedencia geográfica de los estudios incluidos se presenta en la Figura 2. Los seis estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron realizados en tres países asiáticos. Pakistán concentró la mayor cantidad de investigaciones, con tres estudios (50,0 %): Akbar et al. (2017), Khan et al. (2020) y Parveen et al. (2021). India aportó dos estudios (33,3 %), correspondientes a Kale et al. (2021) y Agarwal et al. (2024), mientras que Irán contribuyó con un estudio (16,7 %), realizado por Pakniat et al. (2021) (figura 2).

La evidencia incluida en esta revisión estuvo geográficamente concentrada en Asia meridional y occidental, sin estudios procedentes de América Latina, Europa, África, Norteamérica u otras regiones.

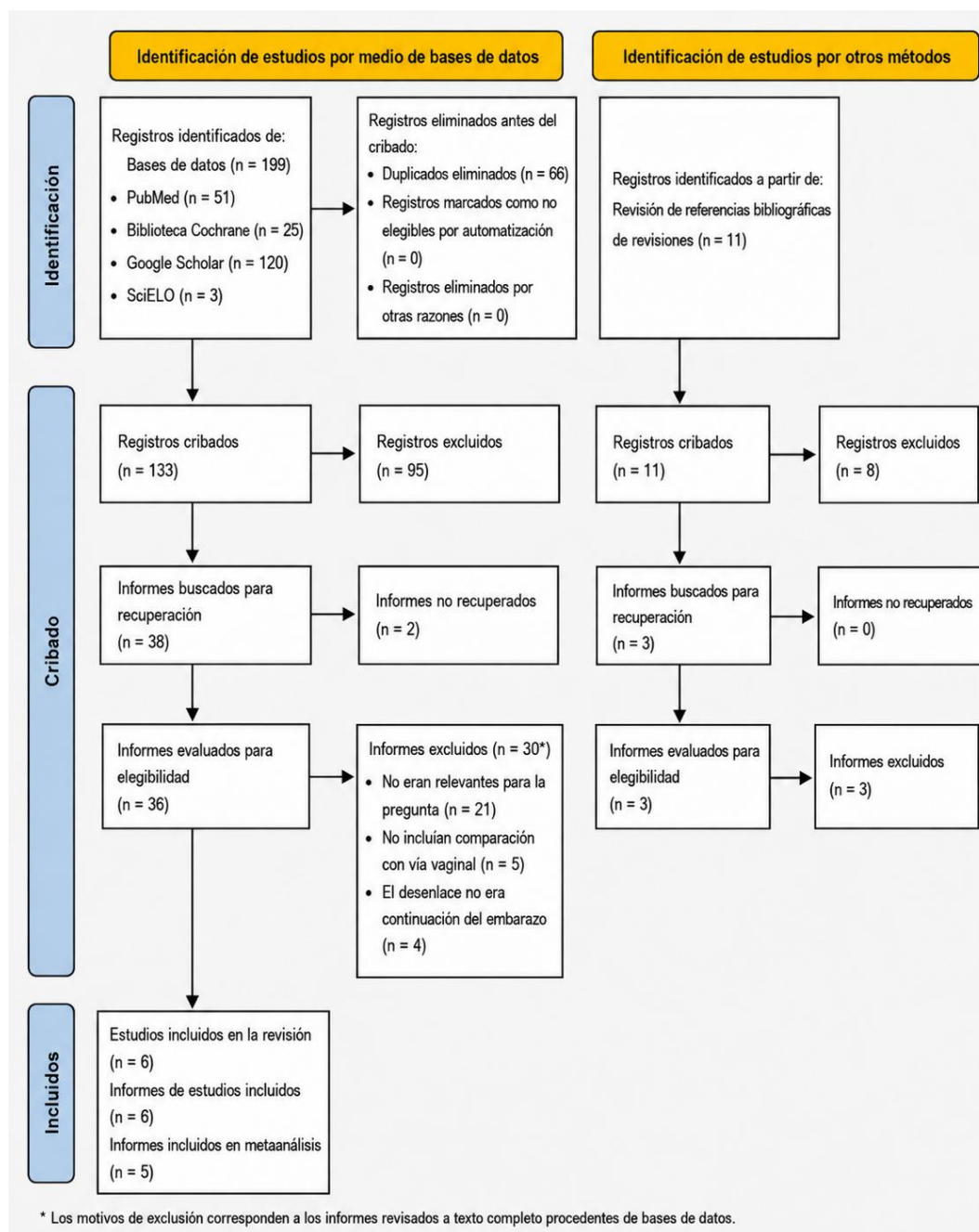


Figura 1. Diagrama Prisma del proceso de identificación, cribado, revisión y selección de estudios a ser incluidos en la revisión sistemática.

Nota: Diagrama elaborado con la herramienta en línea https://estech.shinyapps.io/prisma_flowdiagram/ (Haddaway et al., 2022)

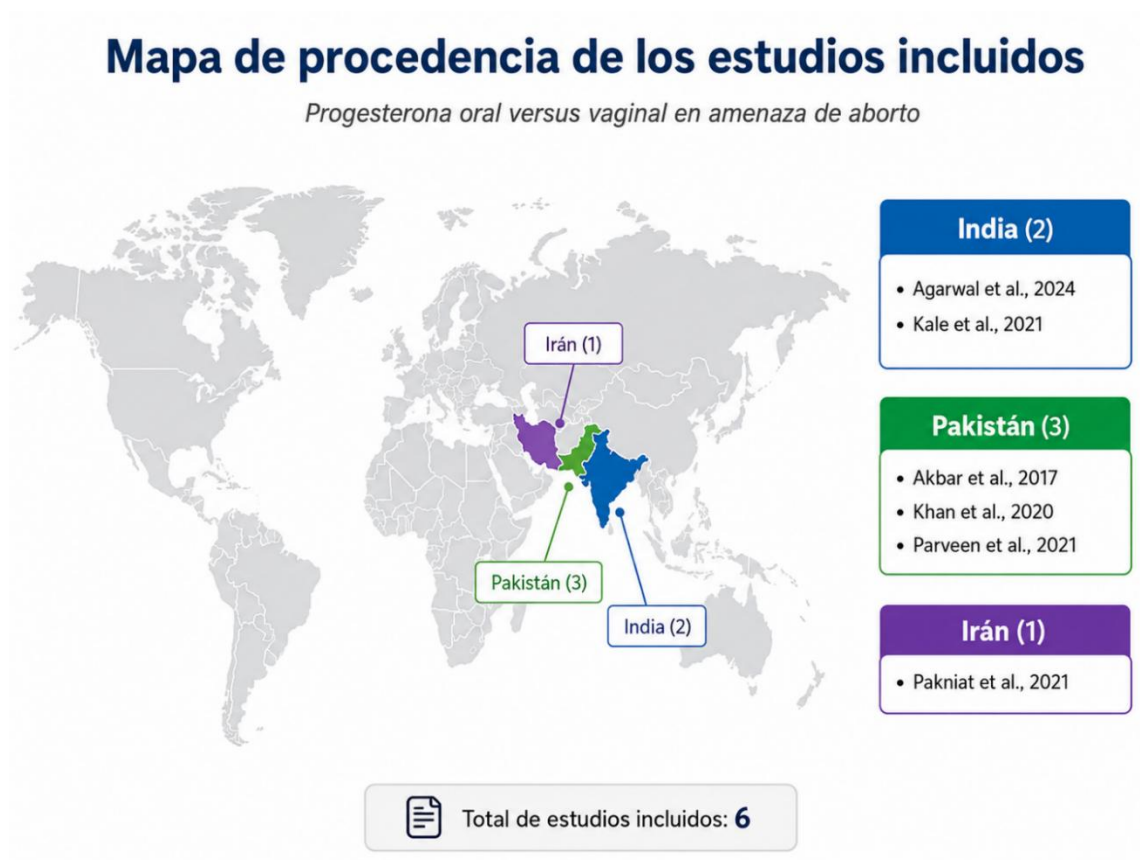


Figura 2. Procedencia geográfica (país de los estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la revisión sistemática).
Fuente: Elaboración propia

Las características generales, metodológicas y clínicas de los seis ensayos clínicos incluidos se presentan en la Tabla 1. Todos correspondieron a ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. Pakniat et al. utilizaron un diseño simple ciego y Agarwal et al. lo describieron como un ensayo clínico aleatorizado prospectivo. Los estudios incluyeron inicialmente entre 98 y 200 mujeres, para un total de 870 participantes asignadas a los grupos de progesterona oral o progesterona vaginal.

La población estudiada estuvo constituida principalmente por mujeres con amenaza de aborto durante el primer trimestre del embarazo, con sangrado vaginal y gestaciones de hasta 12 semanas. Akbar et al., Khan et al., Pakniat et al. y Parveen et al. incluyeron específicamente mujeres con amenaza de aborto. Kale et al. incluyeron mujeres con sangrado vaginal durante el primer trimestre y antecedente

de más de dos pérdidas tempranas del embarazo. Agarwal et al. incluyeron mujeres con amenaza de aborto o aborto recurrente y ampliaron el límite de edad gestacional hasta las 24 semanas.

En todos los ensayos se comparó progesterona administrada por vía oral frente a progesterona vaginal. Las intervenciones orales incluyeron progesterona oral, progesterona micronizada oral y didrogesteron. Las dosis orales fueron de 10 mg dos veces al día en tres estudios, 30 mg/día en Kale et al. y un esquema de didrogesteron con dosis inicial de 40 mg, seguida de 20 mg/día, en Agarwal et al. Los grupos de comparación recibieron progesterona vaginal en dosis de 400 mg/día en la mayoría de los estudios y de 600 mg/día en el estudio de Kale et al.

La duración del tratamiento fue variable. Akbar et al. y Khan et al. administraron ambos tratamientos durante una semana. En Kale et al. no se especificó en la tabla una duración fija, mientras que Agarwal et al. mantuvieron el tratamiento hasta siete días después del cese del sangrado en las mujeres con amenaza de aborto y hasta las 20 semanas en aquellas con aborto recurrente. En los demás estudios, la continuidad del tratamiento se definió según el esquema clínico establecido por cada protocolo.

El seguimiento de la evolución del embarazo también presentó diferencias entre los ensayos. Akbar et al., Khan et al. y Parveen et al. evaluaron la continuación del embarazo más allá de las 20 semanas. Kale et al. evaluaron la continuación del embarazo hasta las 24 semanas y hasta el término de la gestación. Agarwal et al. realizaron seguimiento hasta las 28 semanas. Pakniat et al. evaluaron los resultados finales del embarazo, así como las complicaciones maternas y neonatales, sin que en la información disponible se precisara una semana única de corte para el seguimiento.

Los desenlaces clínicos evaluados incluyeron principalmente la ausencia o el cese del sangrado vaginal y la continuación del embarazo. Akbar et al., Khan et al. y Parveen et al. definieron la eficacia del tratamiento como ausencia de sangrado vaginal y continuación del embarazo más allá de las 20 semanas. Kale et al. evaluaron, además, el tiempo hasta el cese completo del sangrado. Pakniat et al.

analizaron resultados obstétricos finales y complicaciones maternas y neonatales. Agarwal et al. evaluaron episodios de spotting o sangrado, aborto espontáneo o diferido, niveles de progesterona y efectos adversos.

En cinco estudios no se reportaron pérdidas durante el seguimiento que modificaran el número de participantes analizadas. La excepción fue Parveen et al., quienes asignaron inicialmente 136 mujeres, con 68 participantes por grupo; sin embargo, el análisis final incluyó 98 mujeres, distribuidas en 49 participantes en el grupo de progesterona oral y 49 en el grupo de progesterona vaginal.

Respecto a los resultados principales, Akbar et al., Khan et al. y Parveen et al. reportaron una mayor proporción de continuación del embarazo en los grupos tratados con progesterona oral. En los estudios de Khan et al. y Parveen et al., las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas. Kale et al. observaron un tiempo significativamente menor hasta el cese completo del sangrado con didrogesterona oral que con progesterona vaginal. Agarwal et al. encontraron concentraciones de progesterona más altas en el grupo vaginal; sin embargo, este grupo presentó más episodios de sangrado y una mayor frecuencia de aborto, mientras que los efectos adversos fueron comparables entre ambas intervenciones. Por su parte, Pakniat et al. no identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los desenlaces obstétricos, maternos y neonatales evaluados.

De forma general se puede afirmar que, los seis ensayos compararon de forma directa progesterona administrada por vía oral frente a progesterona vaginal en mujeres con amenaza de aborto durante el primer trimestre o con condiciones clínicas relacionadas. Aunque existieron diferencias en la formulación utilizada, las dosis, la duración del tratamiento y los momentos de seguimiento, los estudios evaluaron una misma comparación terapéutica y aportaron resultados sobre la continuidad del embarazo. Por tanto, la evidencia disponible permitió incluirlos en la revisión sistemática y analizar la eficacia comparativa de la progesterona oral frente a la progesterona vaginal para favorecer la continuación del embarazo en mujeres con amenaza de aborto durante el primer trimestre.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos (seis ensayos clínicos) en la revisión sistemática sobre progesterona oral frente a progesterona vaginal en mujeres con amenaza de aborto del primer trimestre.

Autor, año y país	Diseño de estudio	Población de estudio	Grupo de intervención oral	Grupo de comparación vaginal	Desenlace evaluado	Resultados principales
Akbar et al., 2017 — Pakistán	Ensayo clínico aleatorizado de grupos paralelos	98 mujeres con amenaza de aborto en el primer trimestre, edad 15–45 años. Grupo oral: n=49; grupo vaginal: n=49.	Progesterona oral, 10 mg dos veces al día.	Progesterona vaginal, 400 mg por vía vaginal durante una semana.	Eficacia del tratamiento, definida como ausencia de sangrado vaginal y continuación del embarazo más allá de las 20 semanas.	La progesterona oral fue efectiva en 90% de las pacientes, mientras que la progesterona vaginal fue efectiva en 71%. Los autores concluyeron que la vía oral fue más efectiva.
Khan et al., 2020 — Pakistán	Ensayo clínico aleatorizado de grupos paralelos	126 mujeres de 18–45 años con amenaza de aborto del primer trimestre. Grupo oral: n=63; grupo vaginal: n=63.	Progesterona oral, 10 mg dos veces al día durante una semana.	Progesterona vaginal, 400 mg durante una semana.	Eficacia del tratamiento, evaluada por ausencia de sangrado vaginal y continuación del embarazo más allá de las 20 semanas.	La eficacia fue mayor con progesterona oral: 57/63 mujeres, 90.48%, frente a 46/63, 73.02%, con progesterona vaginal. La diferencia fue significativa, p=0.011.
Pakniat et al., 2021 — Irán	Ensayo clínico aleatorizado simple ciego de grupos paralelos	160 mujeres embarazadas con amenaza de aborto. Grupo didrogesteron: n=80; grupo progesterona vaginal: n=80.	Didrogesteron oral, 10 mg dos veces al día.	Progesterona vaginal, 400 mg al día.	Resultados finales del embarazo y complicaciones maternas y neonatales.	No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cesárea, parto pretérmino, preeclampsia, diabetes gestacional, placenta previa, muerte fetal intrauterina, peso neonatal ni complicaciones maternas o neonatales. Los autores concluyeron que ambos tratamientos tuvieron resultados comparables.

Fuente: Elaboración propia

Tabla 1. Características de los estudios incluidos (seis ensayos clínicos) en la revisión sistemática sobre progesterona oral frente a progesterona vaginal en mujeres con amenaza de aborto del primer trimestre (continuación)

Autor, año y país	Diseño de estudio	Población de estudio	Grupo de intervención oral	Grupo de comparación vaginal	Desenlace evaluado	Resultados principales
Kale et al., 2021 — India	Ensayo clínico aleatorizado de grupos paralelos	200 mujeres embarazadas hasta 12 semanas de gestación, con sangrado vaginal y antecedente de más de dos pérdidas tempranas del embarazo. Grupo oral: n=100; grupo vaginal: n=100.	Didrogesterona oral, 30 mg/día.	Progesterona vaginal, 600 mg/día.	Tiempo hasta el cese del sangrado vaginal, continuación del embarazo hasta 24 semanas y continuación hasta término.	El cese completo del sangrado fue más rápido con didrogesterona oral que con progesterona vaginal: 53.90 ± 9.09 horas frente a 94.60 ± 7.29 horas, $p < 0.0001$. Hubo un número ligeramente mayor de embarazos continuados en el grupo oral.
Parveen et al., 2021 — Pakistán	Ensayo clínico aleatorizado de grupos paralelos	136 mujeres embarazadas de 18–45 años con sangrado vaginal y gestación menor de 12 semanas. Asignación inicial: grupo oral n=68; grupo vaginal n=68. Análisis final: 98 mujeres, 49 por grupo.	Progesterona micronizada oral, 200 mg dos veces al día.	Progesterona vaginal en supositorio, 400 mg una vez al día.	Prevención del aborto, definida como ausencia de sangrado vaginal y continuación del embarazo más allá de las 20 semanas.	En el análisis final, la prevención del aborto fue mayor en el grupo oral: 45/49, 91.8%, frente a 36/49, 73.5%, en el grupo vaginal. La diferencia fue significativa, $p = 0.0164$.

Fuente: Elaboración propia

Tabla 1. Características de los estudios incluidos (seis ensayos clínicos) en la revisión sistemática sobre progesterona oral frente a progesterona vaginal en mujeres con amenaza de aborto del primer trimestre (continuación)

Autor, año y país	Diseño de estudio	Población de estudio	Grupo de intervención oral	Grupo de comparación vaginal	Desenlace evaluado	Resultados principales
Agarwal et al., 2024 — India	Ensayo clínico aleatorizado prospectivo de grupos paralelos	150 mujeres embarazadas con diagnóstico clínico y ecográfico de amenaza de aborto o aborto recurrente, edad gestacional ≤ 24 semanas. Grupo oral: n=75; grupo vaginal: n=75.	En amenaza de aborto: didrogesterona oral con dosis de carga de 40 mg, seguida de 20 mg/día hasta siete días después del cese del sangrado. En aborto recurrente: didrogesterona oral 10 mg dos veces al día hasta las 20 semanas.	Progesterona micronizada vaginal, 400 mg/día hasta el cese del sangrado en amenaza de aborto, o hasta las 20 semanas en aborto recurrente.	Continuación del embarazo, episodios de spotting/sangrado, aborto espontáneo o diferido, niveles de progesterona y efectos adversos. Seguimiento hasta 28 semanas.	Los niveles de progesterona fueron mayores en el grupo vaginal, $p=0.001$. El grupo vaginal presentó más episodios de sangrado, $p<0.001$, y mayor tasa de aborto, $p<0.05$. Los efectos adversos fueron comparables entre grupos.

Fuente: Elaboración propia

9.2. Resultados del objetivo 2. Riesgo de sesgo de los estudios

La evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo de los seis ensayos clínicos incluidos se presenta en la Figura 3 y en la Tabla suplementaria S3. El análisis se realizó mediante los dominios de la herramienta RoB 2 de la Biblioteca Cochrane.

En relación con la generación de la secuencia aleatoria, tres estudios fueron clasificados con bajo riesgo de sesgo: Akbar et al., Khan et al. y Pakniat et al. En los dos primeros, la asignación mediante método de lotería fue considerada compatible con una generación aleatoria simple, mientras que Pakniat et al. se describieron como un ensayo clínico aleatorizado simple ciego. Los estudios de Kale et al., Parveen et al. y Agarwal et al. fueron clasificados con riesgo incierto, debido a que, aunque se identificaron como aleatorizados, no describieron con suficiente detalle el método empleado para generar la secuencia de asignación.

El ocultamiento de la asignación fue clasificado como riesgo incierto en los seis estudios. En ninguno se describió el mecanismo utilizado para asegurar que la secuencia de asignación permaneciera oculta antes de la inclusión de las participantes. Por tanto, no fue posible determinar con precisión si la asignación estuvo protegida frente a una posible predicción o manipulación.

El cegamiento de participantes y personal representó el dominio con mayor proporción de alto riesgo de sesgo. Cinco estudios, correspondientes a Akbar et al., Khan et al., Kale et al., Parveen et al. y Agarwal et al., fueron clasificados con alto riesgo, ya que no reportaron procedimientos de cegamiento y las vías oral y vaginal son fácilmente distinguibles. Pakniat et al. fueron clasificados con riesgo incierto en este dominio, debido a que el estudio se describió como simple ciego, pero no especificó claramente quiénes permanecieron cegados durante la intervención.

Respecto al cegamiento de la evaluación de los desenlaces, Pakniat et al. presentaron bajo riesgo de sesgo, dado que el diseño simple ciego y la evaluación de desenlaces obstétricos finales redujeron la posibilidad de sesgo por medición. Los demás estudios fueron clasificados con riesgo incierto, debido a que no

informaron si las personas encargadas de evaluar la ausencia de sangrado, la continuación del embarazo u otros desenlaces clínicos conocían el tratamiento recibido por las participantes.

En el dominio de datos incompletos del desenlace, cinco estudios presentaron bajo riesgo de sesgo. Akbar et al., Khan et al., Pakniat et al., Kale et al. y Agarwal et al. reportaron los resultados de los grupos asignados, sin pérdidas de seguimiento relevantes descritas para el análisis principal. Parveen et al. presentaron alto riesgo de sesgo en este dominio, ya que incluyeron inicialmente 136 mujeres, pero el análisis final se realizó con 98 participantes, lo que representó una pérdida importante durante el seguimiento. La notificación selectiva fue clasificada como riesgo incierto en los seis estudios. No se identificaron protocolos previos o registros de ensayos clínicos que permitieran verificar si todos los desenlaces originalmente planificados fueron reportados en las publicaciones finales.

En el dominio de otros sesgos, cinco estudios fueron clasificados con bajo riesgo. En Agarwal et al., el riesgo fue considerado incierto, debido a que incluyeron mujeres con amenaza de aborto y aborto recurrente, con edades gestacionales de hasta 24 semanas. Esta amplitud de criterios introdujo diferencias clínicas respecto a la población principal de la revisión, centrada en mujeres con amenaza de aborto durante el primer trimestre.

De forma general, la evaluación mostró que los estudios aportaron evidencia comparativa directa entre progesterona oral y progesterona vaginal; sin embargo, la ausencia de información detallada sobre el ocultamiento de la asignación, el cegamiento de participantes y personal, el cegamiento de la evaluación de desenlaces y la notificación de los resultados generó preocupaciones metodológicas en varios dominios. La principal limitación identificada fue el alto riesgo de sesgo de desempeño en cinco de los seis ensayos, así como el alto riesgo de sesgo por datos incompletos en el estudio de Parveen et al.

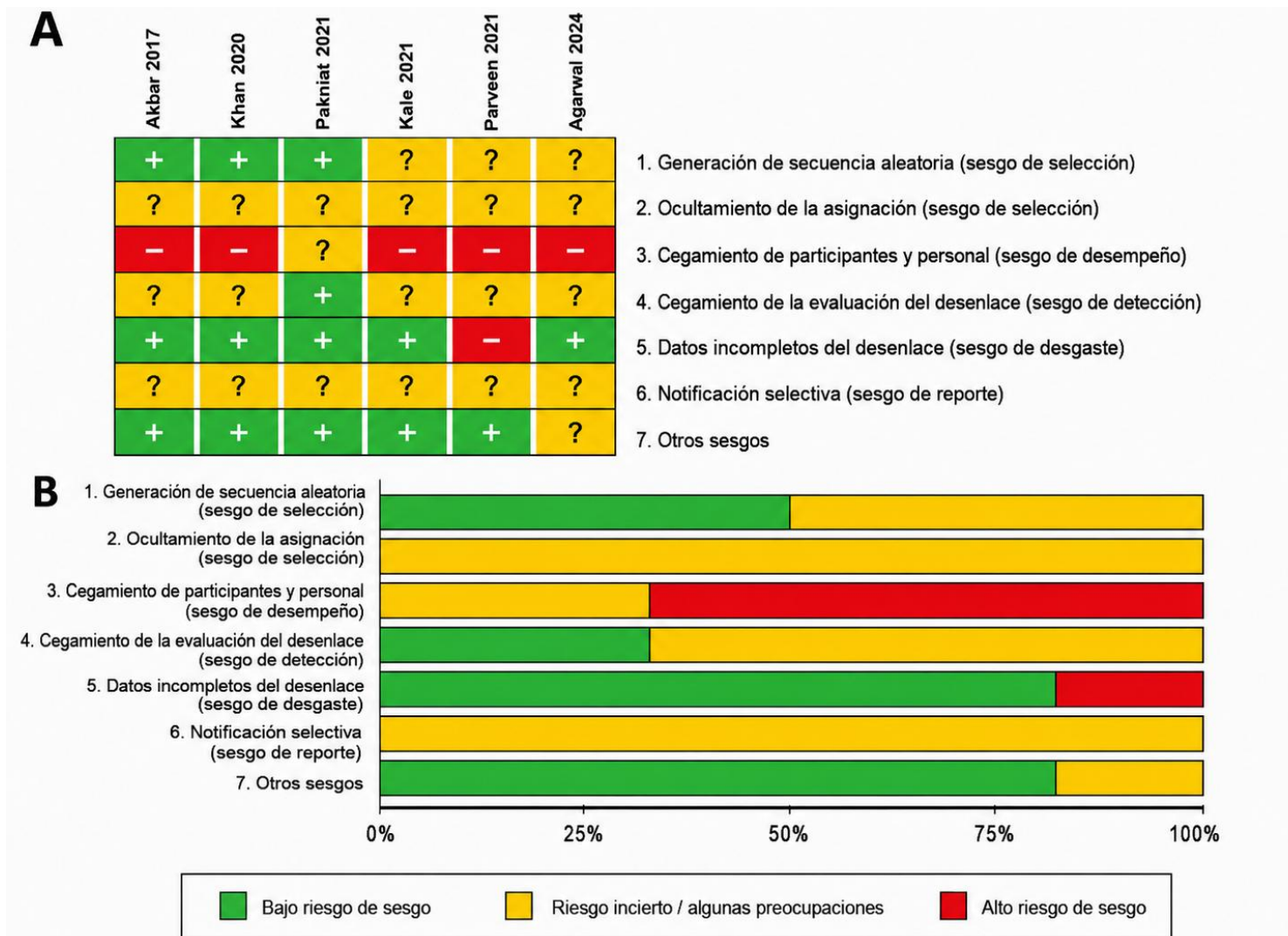


Figura 3. Evaluación de la calidad de los estudios y presencia de sesgo de acuerdo a la herramienta RoB 2 de la Biblioteca Cochrane

9.3. Resultados del objetivo 3. Evaluación de la eficacia de la progesterona oral versus vaginal

Los estudios incluidos para el metaanálisis y sus principales características se presentan en la Tabla 2. De los seis ensayos clínicos incluidos en la revisión sistemática, cinco aportaron datos dicotómicos comparables para estimar el efecto de la progesterona oral frente a la progesterona vaginal sobre la continuación del embarazo. Estos estudios incluyeron a 672 mujeres, con 336 asignadas a progesterona oral y 336 a progesterona vaginal.

Los ensayos de Akbar et al., Khan et al. y Parveen et al. evaluaron la eficacia del tratamiento mediante la ausencia de sangrado vaginal y la continuación del embarazo más allá de las 20 semanas. Kale et al. reportaron la continuación del embarazo hasta las 24 semanas, mientras que Agarwal et al. informaron la continuación del embarazo durante el período de seguimiento establecido en su protocolo. En todos los estudios, los resultados permitieron calcular la proporción de embarazos que continuaron en cada grupo de tratamiento y estimar el riesgo relativo de continuación del embarazo con progesterona oral frente a progesterona vaginal.

El estudio de Pakniat et al. no fue incluido en el metaanálisis, debido a que los resultados disponibles no permitieron extraer datos dicotómicos comparables por grupo de intervención para el desenlace de continuación del embarazo o aborto. No obstante, se mantuvo en la revisión sistemática y fue considerado en la síntesis narrativa, dado que comparó directamente didrogesterona oral frente a progesterona vaginal en mujeres con amenaza de aborto.

Los resultados del metaanálisis se presentan en la Tabla 3 y en la Figura 4. La proporción de continuación del embarazo fue de 86,3% en el grupo tratado con progesterona oral, correspondiente a 290 embarazos continuados de 336 mujeres, y de 73,5% en el grupo tratado con progesterona vaginal, correspondiente a 247 embarazos continuados de 336 mujeres.

En cuatro de los cinco estudios, la estimación puntual favoreció la progesterona oral y los intervalos de confianza no incluyeron el valor nulo. Akbar et al. reportaron un RR de 1,26 (IC 95%: 1,03–1,54); Khan et al., RR de 1,24 (IC 95%: 1,05–1,47); Parveen et al., RR de 1,25 (IC 95%: 1,04–1,51); y Agarwal et al., RR de 1,15 (IC 95%: 1,01–1,31). El estudio de Kale et al. también mostró una estimación favorable a la progesterona oral, aunque sin diferencia estadísticamente significativa entre las vías de administración, RR de 1,07 (IC 95%: 0,90–1,27).

Mediante un modelo de efectos aleatorios, la estimación combinada mostró una mayor probabilidad de continuación del embarazo con progesterona oral, en comparación con progesterona vaginal, RR = 1,18 (IC 95%: 1,10–1,27; $p < 0,001$). Este resultado indica que, en los estudios incluidos, la progesterona oral se asoció con una probabilidad relativa 18% mayor de continuación del embarazo que la progesterona vaginal.

La heterogeneidad estadística fue nula, con $\chi^2 = 2,43$, cuatro grados de libertad y $p = 0,657$. El valor de I^2 fue de 0% y la varianza entre estudios fue $\tau^2 = 0,000$, lo que indicó consistencia entre las estimaciones de los ensayos incluidos. Por tanto, pese a las diferencias en el tipo de progesterona oral, las dosis administradas y los tiempos específicos de seguimiento, los resultados individuales mostraron una dirección de efecto similar y permitieron obtener una estimación combinada del efecto comparativo de ambas vías de administración.

Tabla 2. Características clave y resultados de los ensayos clínicos seleccionados para el metaanálisis del efecto de la progesterona oral frente a la progesterona vaginal sobre la continuación del embarazo más allá de las 20 semanas en mujeres con amenaza de aborto del primer trimestre

Estudio	Progesterona oral: fármaco, dosis y esquema	Progesterona vaginal: fármaco, dosis y esquema	Desenlace usado para el metaanálisis	Progesterona oral: evento / total	Progesterona vaginal: evento / total
Akbar et al., 2017	Progesterona oral 10 mg dos veces al día	Progesterona vaginal 400 mg por vía vaginal durante una semana	Eficacia: ausencia de sangrado vaginal y embarazo más allá de 20 semanas	44/49	35/49
Khan et al., 2020	Progesterona oral 10 mg dos veces al día durante una semana	Progesterona vaginal 400 mg durante una semana	Eficacia: ausencia de sangrado vaginal y embarazo más allá de 20 semanas	57/63	46/63
Kale et al., 2021	Didrogesterona oral 30 mg/día	Progesterona vaginal 600 mg/día	Continuación del embarazo hasta 24 semanas	75/100	70/100
Parveen et al., 2021	Progesterona micronizada oral 200 mg dos veces al día	Progesterona vaginal en supositorio 400 mg una vez al día	Prevención del aborto: ausencia de sangrado vaginal y embarazo más allá de 20 semanas	45/49	36/49
Agarwal et al., 2024	Didrogesterona oral: dosis de carga de 40 mg, seguida de 20 mg/día hasta 7 días después del cese del sangrado; en aborto recurrente, 10 mg dos veces al día hasta las 20 semanas	Progesterona micronizada vaginal 400 mg/día hasta el cese del sangrado; en aborto recurrente, 400 mg/día hasta las 20 semanas	Continuación del embarazo durante el seguimiento reportado	69/75	60/75

Nota: El estudio de Pakniat et al. (2021) no fue incorporado en el metaanálisis debido a que los resultados disponibles no permitieron extraer, de manera suficiente y comparable, los datos dicotómicos por grupo de intervención para el desenlace de interés: continuación del embarazo más allá de las 20 semanas o aborto/no continuación. En consecuencia, no fue posible estimar una medida de efecto compatible con la síntesis cuantitativa planificada. No obstante, el estudio se mantuvo en la revisión sistemática, ya que cumplía con la pregunta clínica al comparar didrogesterona oral frente a progesterona vaginal en mujeres con amenaza de aborto, aportando evidencia relevante para la síntesis narrativa de la eficacia comparativa entre ambas vías de administración. Fuente: Elaboración propia

Tabla 3. Metaanálisis para la estimación combinada del efecto de la progesterona oral frente a la progesterona vaginal en la continuación del embarazo más allá de las 20 semanas en mujeres con amenaza de aborto del primer trimestre.

Estudio	Progesterona oral evento/total	Progesterona vaginal evento/total	RR	IC 95%	Peso
Akbar et al., 2017	44/49	35/49	1.26	1.03–1.54	13.8%
Khan et al., 2020	57/63	46/63	1.24	1.05–1.47	19.2%
Kale et al., 2021	75/100	70/100	1.07	0.90–1.27	19.0%
Parveen et al., 2021	45/49	36/49	1.25	1.04–1.51	15.8%
Agarwal et al., 2024	69/75	60/75	1.15	1.01–1.31	32.2%
Total	290/336	247/336	1.18	1.10–1.27	100%

Pruebas estadísticas del metaanálisis: modelo de efectos aleatorios; riesgo relativo (RR) calculada en escala logarítmica. Efecto global: RR = 1.18; IC 95%: 1.10–1.27. Prueba de efecto global: Z = 4.37; p < 0.001. Heterogeneidad estadística: $\chi^2 = 2.43$; gl = 4; p = 0.657; $I^2 = 0\%$; $\tau^2 = 0.000$.

Nota: RR = riesgo relativo; IC 95% = intervalo de confianza al 95%; gl = grados de libertad; I^2 = porcentaje de variabilidad atribuible a heterogeneidad estadística; τ^2 = varianza entre estudios. Un RR mayor de 1 favorece a la progesterona oral.

Fuente: Elaboración propia

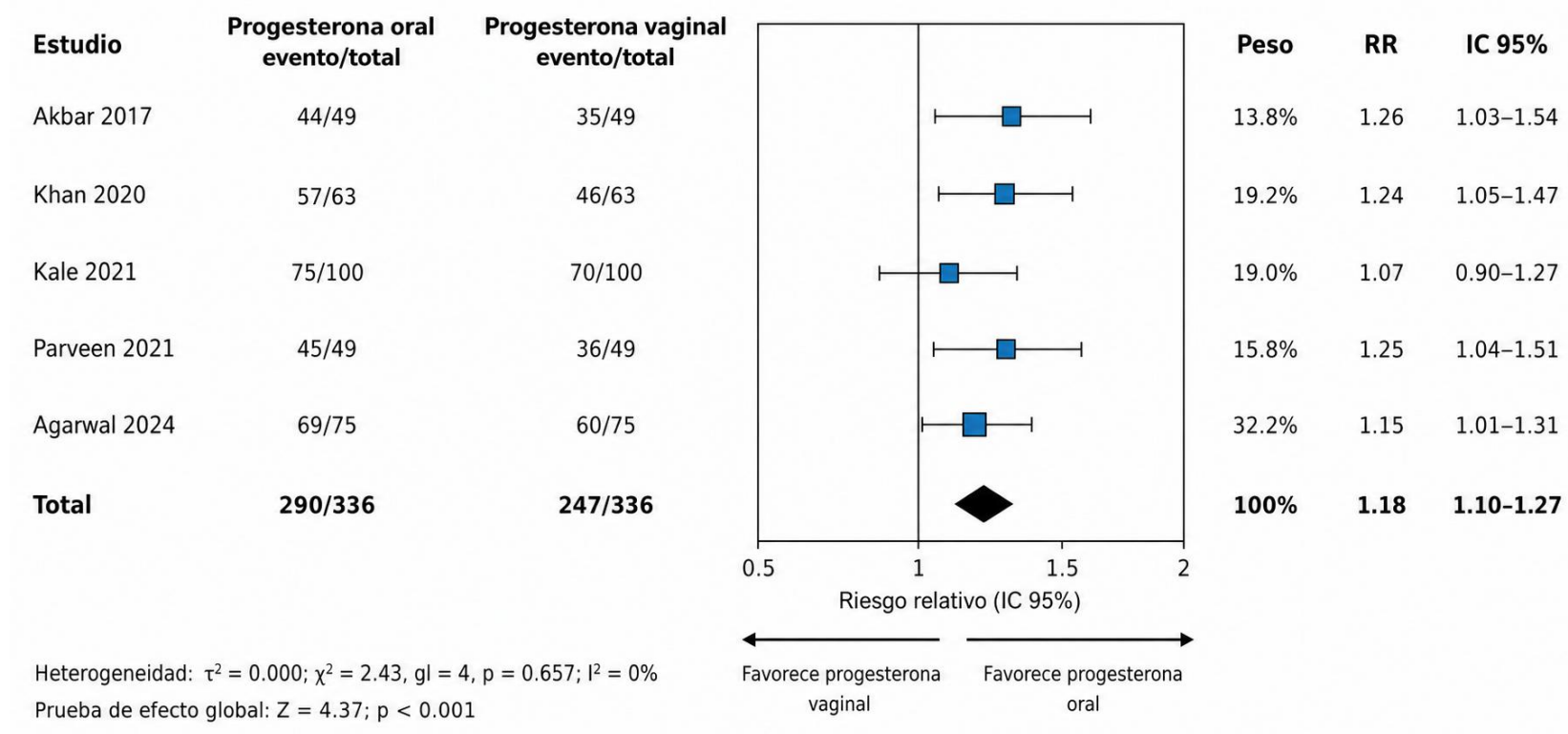


Figura 4. Gráfico de bosque (Forest plot) del efecto de la progesterona oral frente a la progesterona vaginal sobre la continuación del embarazo más allá de las 20 semanas en mujeres con amenaza de aborto del primer trimestre. Elaborado con la

La evaluación del sesgo de publicación de los cinco estudios incluidos en el metaanálisis se presenta en la Tabla 4 y la Figura 5. El gráfico de embudo mostró una distribución de los estudios alrededor de la estimación global del efecto, sin observarse una asimetría marcada. Los estudios de Agarwal et al. y Kale et al. presentaron errores estándar menores, mientras que Akbar et al., Khan et al. y Parveen et al. se ubicaron en la zona de mayor error estándar, de acuerdo con sus tamaños muestrales y precisión de las estimaciones individuales.

La prueba de Egger no mostró evidencia estadística de asimetría del gráfico de embudo, con un intercepto de 2,272, error estándar de 2,321, valor t de 0,979, tres grados de libertad y $p = 0,400$. De manera similar, la prueba de Begg mostró un tau de Kendall de 0,600, con $p = 0,233$, sin evidencia estadística de asimetría entre los estudios incluidos.

Las pruebas estadísticas y la inspección visual del gráfico de embudo no identificaron evidencia de sesgo de publicación en el metaanálisis. No obstante, esta evaluación debe interpretarse con cautela, debido a que el análisis incluyó únicamente cinco estudios y las pruebas de Egger y Begg tienen capacidad limitada para detectar asimetría cuando el número de estudios es reducido.

Tabla 4. Evaluación del sesgo de publicación de los estudios incluidos en el metaanálisis para la estimación combinada del efecto de la progesterona oral frente a la progesterona vaginal en la continuación del embarazo más allá de las 20 semanas en mujeres con amenaza de aborto del primer trimestre

Prueba	Resultado	Interpretación
Prueba de Egger	intercepto = 2.272; EE = 2.321; t = 0.979; gl = 3; p = 0.400	No evidencia estadística de asimetría
Prueba de Begg	tau de Kendall = 0.600; p = 0.233	No evidencia estadística de asimetría

Nota: El análisis de asimetría del gráfico de embudo se realizó con el programa MedCalc versión 23.6.1, utilizando las pruebas de Egger y Begg para la evaluación del sesgo de publicación.

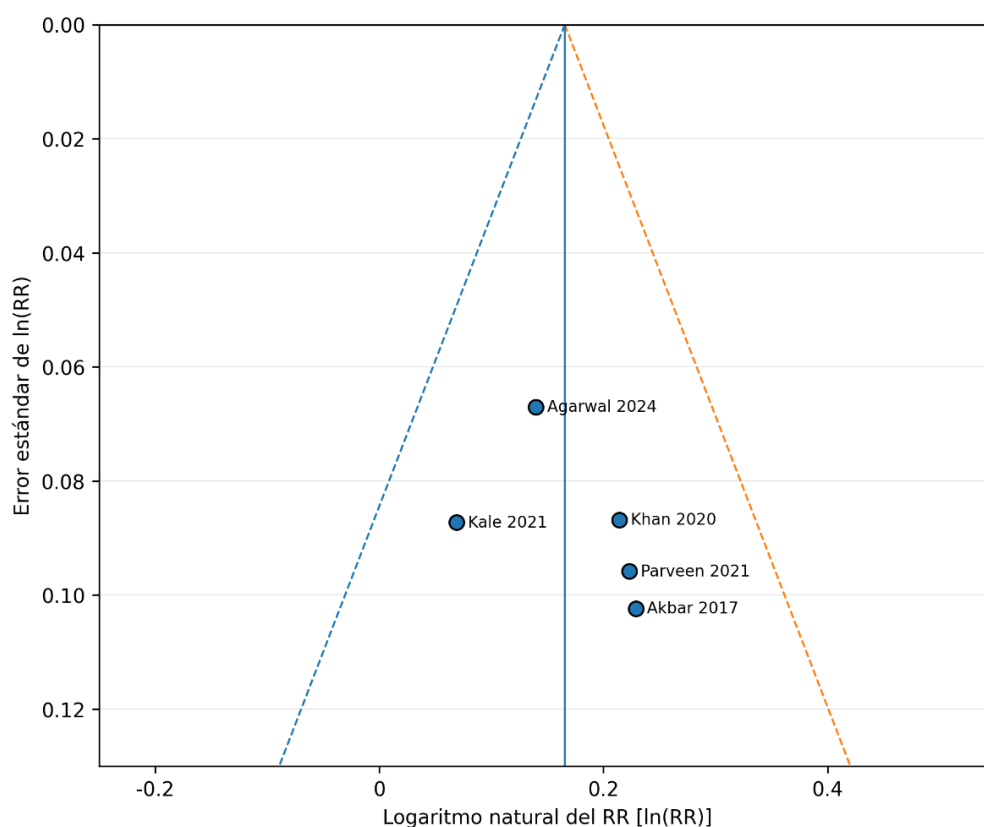


Figura 5. Gráfico de embudo (funnel plot) para la evaluación del sesgo de publicación en los estudios incluidos en el metaanálisis.

Nota: Gráfico elaborado con el programa MedCalc versión 23.6.1

9.4. Resultados del objetivo 4. Evaluación de la seguridad

Las reacciones adversas, complicaciones y resultados relacionados con la seguridad de la progesterona oral y vaginal se presentan en la Tabla 5. La información sobre seguridad fue limitada y heterogénea entre los seis estudios incluidos, debido a que tres ensayos no reportaron reacciones adversas ni complicaciones como desenlaces específicos.

Akbar et al., Khan et al. y Parveen et al. se centraron en la eficacia del tratamiento, evaluada mediante el control del sangrado vaginal y la continuación del embarazo. Estos estudios no informaron frecuencias de reacciones adversas, complicaciones maternas, resultados neonatales o eventos atribuibles a la progesterona oral o

vaginal. Por tanto, no fue posible establecer comparaciones de seguridad entre las intervenciones a partir de estos tres ensayos.

Kale et al. fueron los únicos autores que informaron frecuencias específicas de reacciones adversas según la vía de administración. En el grupo tratado con didrogesterona oral, los eventos más frecuentes fueron náuseas, reportadas en 11% de las participantes, vómitos en 5% y cólicos abdominales en 4%. También se registraron cefalea en 2% y fatiga en 1%. En el grupo tratado con progesterona vaginal, se reportaron náuseas en 5%, irritación vaginal en 3% y cefalea en 1%. Estos hallazgos mostraron perfiles de tolerabilidad diferentes según la vía de administración, con predominio de síntomas gastrointestinales en el grupo oral y de irritación local en el grupo vaginal.

Pakniat et al. evaluaron resultados obstétricos, maternos y neonatales durante el seguimiento. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre didrogesterona oral y progesterona vaginal en la frecuencia de cesárea, parto pretérmino, preeclampsia, diabetes gestacional, placenta previa, muerte fetal intrauterina, peso neonatal ni complicaciones maternas o neonatales. Sin embargo, la información disponible no permitió extraer las frecuencias individuales de cada evento por grupo de tratamiento.

Agarwal et al. informaron que la frecuencia de efectos adversos fue comparable entre los grupos tratados con didrogesterona oral y progesterona micronizada vaginal, sin diferencias estadísticamente significativas. No obstante, el grupo vaginal presentó un número mayor de episodios de spotting o sangrado durante el seguimiento. El estudio no presentó frecuencias detalladas de cada reacción adversa según vía de administración.

En conjunto, los estudios que evaluaron seguridad no identificaron diferencias relevantes en la ocurrencia de complicaciones maternas, neonatales o efectos adversos generales entre progesterona oral y vaginal. Sin embargo, la variabilidad en los desenlaces reportados y la ausencia de datos de seguridad en la mitad de los ensayos impidieron realizar una síntesis cuantitativa de reacciones adversas y complicaciones.

Tabla 5. Reacciones adversas, complicaciones y evaluación de la seguridad de la progesterona oral y vaginal en los estudios incluidos

Estudio	Vía oral	Vía vaginal	Conclusión sobre la seguridad
Akbar et al., 2017	No reportó reacciones adversas ni complicaciones relacionadas con la progesterona oral.	No reportó reacciones adversas ni complicaciones relacionadas con la progesterona vaginal.	La seguridad de los tratamientos no fue evaluada.
Khan et al., 2020	No reportó reacciones adversas ni complicaciones relacionadas con la progesterona oral.	No reportó reacciones adversas ni complicaciones relacionadas con la progesterona vaginal.	El estudio no presentó resultados de seguridad comparativa.
Pakniat et al., 2021	Didrogesterona oral: no reportó reacciones adversas ni complicaciones atribuidas directamente al fármaco.	Progesterona vaginal: no reportó reacciones adversas ni complicaciones atribuidas directamente al fármaco.	Se evaluaron desenlaces obstétricos y neonatales, pero no la seguridad farmacológica de las intervenciones.

Nota. La información sobre seguridad farmacológica fue limitada. Solo Kale et al. informó frecuencias específicas de reacciones adversas por vía de administración. Los demás estudios no reportaron eventos adversos atribuibles a los tratamientos, lo cual no debe interpretarse como ausencia de estos eventos.

Tabla 5. Reacciones adversas, complicaciones y evaluación de la seguridad de la progesterona oral y vaginal en los estudios incluidos (continuación)

Estudio	Vía oral	Vía vaginal	Conclusión sobre la seguridad
Kale et al., 2021	Didrogesterona oral: náuseas, 11%; vómitos, 5%; cólicos abdominales, 4%; cefalea, 2%; y fatiga, 1%.	Progesterona vaginal: náuseas, 5%; irritación vaginal, 3%; y cefalea, 1%.	Ambos tratamientos ocasionaron principalmente síntomas leves. La vía oral presentó mayor frecuencia de síntomas gastrointestinales y la vía vaginal se asoció con irritación local.
Parveen et al., 2021	No reportó reacciones adversas ni complicaciones relacionadas con la progesterona micronizada oral.	No reportó reacciones adversas ni complicaciones relacionadas con la progesterona micronizada vaginal.	La seguridad comparativa no fue evaluada.
Agarwal et al., 2024	Didrogesterona oral: informó una frecuencia global de efectos adversos similar a la del grupo vaginal, sin especificar los eventos ni sus frecuencias.	Progesterona micronizada vaginal: informó una frecuencia global de efectos adversos similar a la del grupo oral, sin detallar los eventos ni sus frecuencias.	Los autores no identificaron diferencias significativas en la incidencia global de efectos adversos entre ambas vías.

Nota. La información sobre seguridad farmacológica fue limitada. Solo Kale et al. informó frecuencias específicas de reacciones adversas por vía de administración. Los demás estudios no reportaron eventos adversos atribuibles a los tratamientos, lo cual no debe interpretarse como ausencia de estos eventos.

X. DISCUSIÓN

10.1. Síntesis e interpretación de los hallazgos principales

La presente revisión sistemática mostró que la progesterona administrada por vía oral se asoció con una mayor probabilidad de continuación del embarazo, en comparación con la progesterona administrada por vía vaginal, en mujeres con amenaza de aborto durante el primer trimestre. El metaanálisis de cinco ensayos clínicos, con 672 participantes distribuidas en partes iguales entre ambos grupos, mostró continuación del embarazo en 86,3% de las mujeres tratadas con progesterona oral y en 73,5% de aquellas tratadas con progesterona vaginal. La estimación combinada mediante un modelo de efectos aleatorios fue favorable a la vía oral, con un riesgo relativo de 1,18 (IC 95%: 1,10–1,27; $p < 0,001$).

Este resultado indica que, dentro de los estudios incluidos, la progesterona oral se asoció con una probabilidad relativa 18% mayor de continuación del embarazo que la progesterona vaginal. La dirección del efecto fue consistente en los cinco ensayos evaluados. Cuatro estudios mostraron una diferencia estadísticamente significativa a favor de la progesterona oral, mientras que Kale et al. (2021) también observaron una estimación favorable a la didrogesterona oral, aunque su intervalo de confianza incluyó el valor nulo. Esta consistencia permitió obtener una estimación combinada precisa y estadísticamente significativa.

La ausencia de heterogeneidad estadística, con $I^2 = 0\%$, sugiere que las diferencias entre las estimaciones individuales fueron reducidas en relación con la variabilidad esperada por azar. Sin embargo, este hallazgo no implica que los estudios fueran clínicamente idénticos. Los ensayos utilizaron formulaciones distintas de progesterona oral, incluyendo progesterona oral, progesterona micronizada oral y didrogesterona; también emplearon dosis, esquemas terapéuticos y tiempos de seguimiento diferentes. Además, aunque la mayoría evaluó continuación del embarazo más allá de las 20 semanas, Kale et al. (2021) evaluaron continuación hasta las 24 semanas y hasta término, mientras que Agarwal et al. (2024) realizaron seguimiento hasta las 28 semanas. Por tanto, la ausencia de heterogeneidad

estadística debe interpretarse como consistencia en la dirección y magnitud relativa del efecto, pero no como equivalencia absoluta entre las intervenciones o las poblaciones estudiadas.

La comparación realizada fue clínicamente pertinente porque todos los estudios enfrentaron de manera directa una estrategia oral frente a una estrategia vaginal en mujeres con sangrado durante el embarazo temprano o con amenaza de aborto. Esta característica permitió integrar los resultados en una síntesis cuantitativa dirigida específicamente a responder cuál vía se asoció con mayor continuación del embarazo. La comparación no evaluó progesterona frente a placebo o ausencia de tratamiento, sino dos modalidades activas de soporte hormonal. En consecuencia, los resultados no deben interpretarse como evidencia de que una vía sea necesaria en todas las mujeres con amenaza de aborto, sino como evidencia comparativa entre las vías estudiadas cuando se decide utilizar progesterona como intervención terapéutica.

El estudio de Pakniat et al. (2021) fue incluido en la revisión sistemática, pero no en el metaanálisis, debido a que no presentó datos dicotómicos suficientemente comparables para calcular una medida de efecto sobre continuación del embarazo más allá de las 20 semanas o aborto posterior al inicio del tratamiento. No obstante, sus resultados aportaron información relevante para la síntesis narrativa, ya que no identificaron diferencias estadísticamente significativas entre didrogesterona oral y progesterona vaginal en los resultados finales del embarazo, las complicaciones maternas ni los desenlaces neonatales. Este hallazgo no contradice necesariamente el efecto combinado observado, porque su objetivo principal se orientó hacia resultados obstétricos posteriores y no hacia el desenlace temprano utilizado en el metaanálisis.

La interpretación de los hallazgos debe considerar que la amenaza de aborto constituye una manifestación clínica y no una entidad etiológica única. El sangrado durante el primer trimestre puede relacionarse con alteraciones cromosómicas, insuficiencia lútea, trastornos endocrinos, factores inmunológicos, anomalías uterinas, alteraciones placentarias u otros mecanismos que no necesariamente

responden de la misma manera a la suplementación hormonal. Por ello, es esperable que la respuesta a la progesterona no sea uniforme en todas las pacientes con amenaza de aborto (Carp, 2012; Kongwattanakul et al., 2025; Wahabi et al., 2018).

La plausibilidad biológica del efecto observado se relaciona con las funciones de la progesterona durante el embarazo temprano. La hormona participa en la decidualización endometrial, la modulación de la respuesta inmunológica materno-fetal, la disminución de la contractilidad uterina y la estabilidad de la implantación y de la placenta inicial. La administración exógena podría ser particularmente relevante en mujeres con insuficiencia lútea relativa, respuesta endometrial inadecuada o antecedentes obstétricos que aumentan la probabilidad de pérdida gestacional. Sin embargo, estos mecanismos no permiten asumir que todas las amenazas de aborto sean causadas por déficit de progesterona, ni que todas las pacientes obtengan el mismo beneficio terapéutico (Carp, 2012; Czyzyk et al., 2017; Kongwattanakul et al., 2025).

10.2. Comparación de los resultados con la evidencia internacional disponible

10.2.1. Evaluación de la eficacia estimada en la revisión en relación a otros estudios

Los resultados de esta revisión siguen una dirección semejante a la descrita por Lee et al. (2017), quienes realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de nueve ensayos clínicos aleatorizados en mujeres con amenaza de aborto. En ese estudio, la progesterona se asoció con menor frecuencia de aborto en comparación con los grupos control, y la didrogesteron oral mostró el efecto más favorable entre las formulaciones evaluadas. Aunque Lee et al. integraron comparaciones entre progestágenos y control, y no exclusivamente comparaciones directas entre la vía oral y la vía vaginal, sus resultados son coherentes con la mayor continuación del embarazo observada en esta revisión con los esquemas orales.

La coincidencia es especialmente relevante porque una parte importante de los estudios incluidos en el presente metaanálisis utilizó didrogesteron oral. Kale et al.

(2021) y Agarwal et al. (2024) compararon didrogesterona oral con progesterona vaginal, mientras que Pakniat et al. (2021) también evaluaron esta comparación, aunque sus datos no pudieron incorporarse a la síntesis cuantitativa. La didrogesterona presenta características farmacológicas distintas de la progesterona natural administrada por vía oral, incluyendo una biodisponibilidad más predecible y menor metabolismo hepático inicial. Estas propiedades pueden contribuir a explicar por qué los estudios que utilizaron didrogesterona mostraron una tendencia favorable a la vía oral, aun cuando la vía vaginal alcance concentraciones elevadas a nivel uterino (Carp, 2012).

Los hallazgos también son consistentes con la revisión Cochrane de Wahabi et al. (2018), quienes encontraron que los progestágenos probablemente reducen el riesgo de aborto espontáneo en mujeres con amenaza de aborto. En su análisis por subgrupos, las formulaciones orales mostraron una reducción estadísticamente significativa del riesgo de aborto, mientras que la progesterona vaginal no presentó una diferencia concluyente frente a placebo o ausencia de tratamiento. Esta comparación no es idéntica a la realizada en la presente revisión, debido a que Wahabi et al. compararon progestágenos frente a control y no exclusivamente una vía oral frente a una vía vaginal. Sin embargo, ambas síntesis señalan una tendencia favorable a los progestágenos orales, especialmente a la didrogesterona, en la prevención de la pérdida gestacional temprana.

Wang et al. (2019) reportaron resultados similares en un metaanálisis de ocho ensayos clínicos aleatorizados. Los autores encontraron que la progesterona redujo el riesgo de aborto espontáneo y que la didrogesterona mostró un efecto más favorable que la progesterona natural. Además, el análisis por vía de administración sugirió una mayor eficacia de los esquemas orales frente a los vaginales. La estimación combinada de la presente revisión proporciona evidencia adicional porque se basó exclusivamente en estudios con comparación directa entre ambas vías de administración. Esta diferencia metodológica es importante: mientras los metaanálisis previos integraron comparaciones frente a placebo, ausencia de

tratamiento u otros esquemas, la presente síntesis se concentró en la elección clínica entre progesterona oral y progesterona vaginal.

El metaanálisis en red de Zhao et al. (2022) también ubicó a la didrogesterona oral entre las alternativas con menor riesgo de aborto. De forma similar, Zhao et al. (2025) encontraron que la didrogesterona oral redujo el riesgo de aborto frente a placebo y presentó una estimación favorable frente a progesterona vaginal. Estos resultados respaldan la posibilidad de que la ventaja observada en el presente metaanálisis no dependa exclusivamente de la vía oral, sino también del tipo de progestágeno utilizado. Por tanto, el efecto combinado debe interpretarse como una comparación entre estrategias terapéuticas concretas, en las cuales la vía oral estuvo representada de forma importante por didrogesterona, y no únicamente como una diferencia farmacológica atribuible a la vía de administración.

La distinción entre el tipo de fármaco y la vía de administración es relevante porque la progesterona oral micronizada y la didrogesterona no poseen el mismo perfil farmacocinético. La progesterona natural administrada por vía oral presenta metabolismo de primer paso hepático, variabilidad interindividual en la absorción y formación de metabolitos asociados con efectos sistémicos, como somnolencia, mareo o cefalea. En contraste, la didrogesterona tiene mayor estabilidad farmacológica y una exposición sistémica más predecible. Por su parte, la progesterona vaginal evita en gran medida el metabolismo hepático inicial y puede producir concentraciones elevadas en el endometrio y el miometrio mediante el denominado efecto de primer paso uterino (Carp, 2012; Wahabi et al., 2018).

Estas diferencias farmacológicas ayudan a comprender por qué los resultados clínicos pueden parecer distintos a lo esperado únicamente a partir de la biodisponibilidad uterina. La vía vaginal ofrece una exposición local importante, pero su eficacia puede verse afectada por factores como sangrado vaginal activo, pérdida del medicamento, incomodidad local o adherencia irregular. La vía oral puede ser más fácil de administrar y más aceptable para algunas pacientes, especialmente cuando existe sangrado persistente. Por ello, la mayor continuación del embarazo observada con la vía oral podría relacionarse tanto con propiedades específicas de

los progestágenos utilizados como con aspectos prácticos de administración y adherencia (Carp, 2012; Voon et al., 2022).

Los resultados de Devall et al. (2021) requieren una interpretación más cuidadosa. En su metaanálisis en red, los autores encontraron que, en términos generales, los progestágenos tuvieron poco o ningún efecto sobre la tasa de nacidos vivos frente a placebo. Sin embargo, identificaron un beneficio modesto de la progesterona vaginal en mujeres con sangrado temprano y antecedentes de aborto previo. Esta aparente diferencia respecto al presente metaanálisis puede explicarse por varias razones. En primer lugar, Devall et al. utilizaron nacido vivo como desenlace principal, mientras que la presente revisión evaluó principalmente continuación del embarazo más allá de las 20 semanas o prevención del aborto. En segundo lugar, la revisión de Devall et al. incluyó mujeres con amenaza de aborto y mujeres con pérdidas recurrentes, así como múltiples comparaciones entre distintos progestágenos y controles. Finalmente, el beneficio de la progesterona parece depender de subgrupos clínicos específicos, especialmente antecedentes de abortos previos y sangrado en el embarazo actual (Devall et al., 2021).

La diferencia entre continuación del embarazo más allá de las 20 semanas y nacido vivo tiene importancia clínica. La continuación del embarazo después de la primera mitad de la gestación constituye un desenlace relevante porque refleja superación del período de mayor riesgo de aborto espontáneo. Sin embargo, no equivale a nacido vivo ni permite evaluar de forma completa los resultados perinatales posteriores. En los estudios incluidos, Pakniat et al. (2021) evaluaron desenlaces obstétricos y neonatales posteriores, sin identificar diferencias significativas entre ambas vías. No obstante, los demás ensayos no reportaron de forma homogénea resultados de nacido vivo, parto pretérmino, peso neonatal o complicaciones perinatales, por lo que no fue posible realizar una estimación combinada para estos desenlaces.

El ensayo clínico de Kuptarak y Phupong (2024) mostró que la didrogesteron oral no incrementó de manera significativa la continuación del embarazo más allá de las 20 semanas en comparación con placebo. Este hallazgo no invalida

necesariamente la estimación favorable de la presente revisión, porque respondió a una pregunta diferente: didrogesterona oral frente a placebo, no progesterona oral frente a progesterona vaginal. Además, el estudio incluyó mujeres entre las seis y 20 semanas de gestación, por lo que incorporó una población más amplia que la mayoría de los ensayos incluidos en la presente revisión. Las diferencias en los criterios de inclusión, el comparador y la definición temporal del desenlace pueden modificar la magnitud del efecto observado (Kuptarak & Phupong, 2024).

De manera similar, McLindon et al. (2023) señalaron que la progesterona vaginal no incrementó de manera significativa la tasa de nacidos vivos en algunas mujeres con amenaza de aborto. Este resultado es compatible con la ausencia de una ventaja concluyente de la vía vaginal observada en la presente revisión. Sin embargo, tampoco debe interpretarse como evidencia de ineficacia universal de la progesterona vaginal. La utilidad de esta vía puede depender de la población seleccionada, los antecedentes de abortos previos, la edad gestacional, la severidad del sangrado, la formulación utilizada y el desenlace clínico evaluado.

En conjunto, la comparación con la evidencia internacional indica que el resultado favorable a la progesterona oral es coherente con estudios que han señalado un posible beneficio de la didrogesterona y de algunos progestágenos orales en mujeres con amenaza de aborto. No obstante, la magnitud del efecto no debe extrapolarse de manera automática a todas las formulaciones orales, todas las pacientes con sangrado temprano ni todos los desenlaces obstétricos. La evidencia disponible apoya una posible ventaja de la estrategia oral frente a la vaginal para la continuación del embarazo en el contexto estudiado, pero no permite afirmar que la vía oral sea superior para todos los desenlaces maternos, fetales o neonatales.

10.2.2. Interpretación de las diferencias entre los estudios incluidos en la revisión sistemática

Aunque la heterogeneidad estadística muy baja, existieron diferencias clínicas que deben considerarse para interpretar la estimación combinada. La mayoría de los estudios incluyó mujeres con amenaza de aborto durante el primer trimestre, definida por sangrado vaginal en gestaciones de hasta 12 semanas. Sin embargo,

Kale et al. (2021) incluyeron mujeres con sangrado vaginal y antecedentes de más de dos pérdidas tempranas del embarazo, mientras que Agarwal et al. (2024) incluyeron mujeres con amenaza de aborto o aborto recurrente y una edad gestacional de hasta 24 semanas. Estas características amplían el perfil clínico de las participantes y pueden influir en la respuesta al tratamiento.

Los antecedentes de pérdida gestacional recurrente son particularmente importantes porque pueden indicar una población con mecanismos etiológicos distintos a los de una amenaza de aborto aislada. En mujeres con abortos previos, la insuficiencia lútea, los factores inmunológicos, las alteraciones endocrinas o ciertas condiciones uterinas pueden tener mayor relevancia clínica. Por ello, el beneficio observado con didrogesterona oral en estudios que incluyeron mujeres con pérdidas previas no necesariamente representa la misma magnitud de efecto que podría observarse en una mujer con primer episodio de sangrado vaginal y sin antecedentes obstétricos relevantes (Kongwattanakul et al., 2025; Voon et al., 2022).

El estudio de Agarwal et al. (2024) tuvo el mayor peso dentro del metaanálisis, con 32,2% de la estimación combinada. Este ensayo reportó más episodios de sangrado y mayor frecuencia de aborto en el grupo vaginal, aunque los efectos adversos fueron comparables entre ambas intervenciones. Debido a su mayor contribución estadística, este estudio influyó de forma importante en la estimación global. Sin embargo, su población incluyó mujeres con amenaza de aborto y aborto recurrente, y realizó seguimiento hasta las 28 semanas. Por tanto, sus resultados son relevantes para la síntesis, pero deben interpretarse considerando que no representan exclusivamente a mujeres con amenaza de aborto aislada durante las primeras 12 semanas.

Las diferencias en los esquemas terapéuticos también pueden influir en la comparación. Algunos estudios utilizaron progesterona oral de 10 mg dos veces al día, mientras que otros emplearon progesterona micronizada oral de 200 mg dos veces al día o didrogesterona oral en dosis de 20 a 30 mg diarios. Las dosis vaginales variaron entre 400 y 600 mg diarios, con tratamientos de una semana,

hasta el cese del sangrado o hasta las 20 semanas de gestación. Estas variaciones reflejan la ausencia de un esquema universalmente estandarizado y limitan la posibilidad de determinar cuál dosis, formulación o duración produce el mayor beneficio clínico.

El tiempo de seguimiento también puede modificar la proporción observada de continuación del embarazo. Los ensayos de Akbar et al. (2017), Khan et al. (2020) y Parveen et al. (2021) definieron eficacia como ausencia de sangrado y continuación del embarazo más allá de las 20 semanas. Kale et al. (2021) evaluaron la continuación hasta las 24 semanas y hasta término, mientras que Agarwal et al. (2024) realizaron seguimiento hasta las 28 semanas. A pesar de estas diferencias, todos los estudios evaluaron una fase de la gestación posterior al período más crítico de aborto temprano, lo que permitió utilizar los datos disponibles como indicadores clínicamente comparables de continuación del embarazo.

La pérdida de participantes durante el seguimiento fue relevante en el estudio de Parveen et al. (2021). Aunque inicialmente se asignaron 136 mujeres, el análisis final incluyó 98 participantes, con 49 por grupo. Esta reducción puede afectar la precisión de la estimación individual y aumentar el riesgo de sesgo por datos incompletos. No obstante, el estudio mantuvo una estimación favorable a la progesterona oral y su peso dentro del metaanálisis fue moderado, de 15,8%. La dirección del efecto fue consistente con los demás ensayos, pero la pérdida de seguimiento debe considerarse al valorar la calidad global de la evidencia.

10.2.3. Seguridad y tolerabilidad de la progesterona oral y vaginal

La información sobre seguridad fue más limitada que la información sobre eficacia. Tres estudios, correspondientes a Akbar et al. (2017), Khan et al. (2020) y Parveen et al. (2021), no reportaron frecuencias específicas de reacciones adversas, complicaciones maternas ni desenlaces neonatales por grupo de tratamiento. En consecuencia, estos ensayos permitieron contribuir a la estimación de continuación del embarazo, pero no a una comparación cuantitativa del perfil de seguridad entre progesterona oral y vaginal.

Kale et al. (2021) fueron los únicos autores que reportaron frecuencias específicas de reacciones adversas según la vía de administración. En el grupo tratado con didrogesterona oral, las náuseas fueron reportadas por 11% de las participantes, los vómitos por 5%, los cólicos abdominales por 4%, la cefalea por 2% y la fatiga por 1%. En el grupo tratado con progesterona vaginal se informaron náuseas en 5%, irritación vaginal en 3% y cefalea en 1%. Estos hallazgos sugieren perfiles de tolerabilidad diferentes: la vía oral se asoció principalmente con síntomas gastrointestinales y sistémicos leves, mientras que la vía vaginal se relacionó con manifestaciones locales, especialmente irritación vaginal.

Pakniat et al. (2021) evaluaron resultados obstétricos, maternos y neonatales, incluyendo cesárea, parto pretérmino, preeclampsia, diabetes gestacional, placenta previa, muerte fetal intrauterina y peso neonatal. Los autores no identificaron diferencias estadísticamente significativas entre didrogesterona oral y progesterona vaginal. Este resultado aporta información importante porque sugiere que, al menos en ese estudio, la elección de la vía no se asoció con diferencias evidentes en complicaciones obstétricas posteriores. Sin embargo, la falta de frecuencias detalladas por grupo limitó la posibilidad de integrar estos datos en una síntesis cuantitativa.

Agarwal et al. (2024) informaron una incidencia comparable de efectos adversos entre ambos grupos. El grupo tratado con progesterona vaginal presentó más episodios de spotting o sangrado durante el seguimiento y una mayor frecuencia de aborto; sin embargo, el sangrado no debe interpretarse automáticamente como una reacción adversa atribuible al medicamento. En el contexto de amenaza de aborto, el sangrado forma parte del cuadro clínico inicial y puede reflejar la evolución obstétrica, la persistencia de la condición subyacente o el fracaso del tratamiento, más que un efecto farmacológico directo de la progesterona.

Los resultados sobre seguridad son compatibles con las diferencias farmacocinéticas descritas para ambas vías. La progesterona oral puede generar mayor exposición sistémica y metabolitos derivados del metabolismo hepático, lo que favorece síntomas como náuseas, mareo, cefalea o somnolencia. La vía vaginal

disminuye la exposición sistémica, pero puede producir irritación local, secreción, incomodidad o dificultades prácticas de administración, especialmente cuando existe sangrado vaginal activo (Carp, 2012; Wahabi et al., 2018).

La revisión Cochrane de Wahabi et al. (2018) no identificó evidencia clara de aumento de eventos adversos graves con progestágenos en mujeres con amenaza de aborto. De forma similar, Devall et al. (2021) no encontraron diferencias relevantes en eventos adversos entre las intervenciones evaluadas. Estos resultados son consistentes con la información disponible en los estudios incluidos, pero la certeza sobre seguridad comparativa debe considerarse limitada porque la mitad de los ensayos de la presente revisión no reportó desenlaces de seguridad de forma específica y los estudios que sí los reportaron utilizaron definiciones y denominadores diferentes.

Por tanto, los resultados no permiten afirmar que la progesterona oral sea más segura que la progesterona vaginal ni que la progesterona vaginal presente mayor riesgo clínico. La evidencia disponible sugiere que ambas vías presentan principalmente efectos leves y diferentes según su mecanismo de administración. La elección clínica debe considerar tolerabilidad individual, antecedentes de reacciones adversas, facilidad de uso, preferencias de la paciente, presencia de sangrado vaginal activo y disponibilidad de formulaciones, además de la posible eficacia comparativa observada.

10.2.4. Evaluación crítica del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia

La evaluación mediante los dominios de la herramienta RoB 2 mostró limitaciones metodológicas comunes entre los estudios incluidos. En todos los ensayos, el ocultamiento de la asignación fue clasificado como riesgo incierto porque no se describieron con suficiente detalle los procedimientos utilizados para mantener la secuencia aleatoria oculta antes de la inclusión de las participantes. Esta limitación impide determinar con precisión si la asignación pudo ser anticipada o influida durante el reclutamiento.

El cegamiento de participantes y personal fue el dominio con mayor proporción de alto riesgo de sesgo. Cinco de los seis ensayos fueron abiertos o no reportaron

procedimientos de cegamiento. Esta situación es comprensible debido a que las vías oral y vaginal son fácilmente distinguibles; sin embargo, puede influir en la adherencia al tratamiento, las expectativas de las participantes, la intensidad del seguimiento, la decisión de indicar intervenciones adicionales y la evaluación subjetiva de algunos desenlaces, como la intensidad del sangrado o la mejoría clínica.

El desenlace principal de continuación del embarazo es relativamente objetivo cuando se define por la persistencia de la gestación más allá de una semana determinada. No obstante, varios estudios combinaron este desenlace con ausencia de sangrado vaginal. La evaluación del sangrado puede estar influida por la percepción de la participante o del personal asistencial, especialmente cuando no existe cegamiento. Por ello, aunque la continuación del embarazo reduce parte de la posibilidad de sesgo de medición, la definición compuesta de eficacia mantiene cierta vulnerabilidad a sesgos de desempeño y detección.

La principal limitación por datos incompletos se observó en Parveen et al. (2021), debido a que solo 98 de las 136 mujeres inicialmente asignadas fueron incluidas en el análisis final. En contraste, los demás estudios no reportaron pérdidas relevantes que modificaran el tamaño analítico de los grupos. La notificación selectiva fue clasificada como riesgo incierto en todos los ensayos, porque no se identificaron protocolos previos o registros de ensayos que permitieran verificar si todos los desenlaces planificados fueron comunicados en las publicaciones finales.

La ausencia de heterogeneidad estadística no elimina estas limitaciones metodológicas. Es posible que los estudios compartan sesgos similares, particularmente ausencia de cegamiento, reporte incompleto de procedimientos de aleatorización y definición variable de desenlaces. Por ello, la consistencia observada en la dirección del efecto incrementa la confianza en que existe una señal favorable a la progesterona oral, pero no permite considerar la estimación como evidencia de certeza alta.

El gráfico de embudo y las pruebas de Egger y Begg no mostraron evidencia estadística de asimetría. Sin embargo, el metaanálisis incluyó únicamente cinco

estudios. Con un número reducido de ensayos, las pruebas de asimetría tienen capacidad limitada para detectar sesgo de publicación, particularmente cuando los estudios son de tamaño pequeño o moderado. En consecuencia, la ausencia de asimetría estadística no debe interpretarse como demostración definitiva de ausencia de sesgo de publicación.

No se aplicó formalmente el sistema GRADE para calificar la certeza de la evidencia. Sin embargo, al considerar el carácter aleatorizado de los estudios, la comparación directa entre intervenciones, la consistencia estadística del efecto y la precisión del intervalo de confianza, la evidencia ofrece una estimación útil sobre la eficacia comparativa de las vías oral y vaginal. Al mismo tiempo, las limitaciones de cegamiento, ocultamiento de asignación, seguimiento incompleto en un estudio, variabilidad clínica de la población y falta de información homogénea sobre seguridad impiden considerar que la evidencia sea concluyente o aplicable de forma idéntica a todas las mujeres con amenaza de aborto.

10.3. Implicaciones para la práctica clínica y para Nicaragua

Los hallazgos de esta revisión sugieren que la progesterona oral puede considerarse una alternativa terapéutica relevante cuando se decide indicar soporte con progesterona en mujeres con amenaza de aborto durante el primer trimestre. La mayor continuación del embarazo observada con la vía oral puede ser clínicamente útil en escenarios donde la administración vaginal resulte incómoda, poco aceptable o difícil de mantener, particularmente en mujeres con sangrado vaginal activo.

Sin embargo, la progesterona oral no debe interpretarse como un tratamiento universal ni como sustituto de la evaluación obstétrica inicial. La amenaza de aborto requiere confirmar la viabilidad y localización intrauterina del embarazo, valorar el estado cervical, estimar la cantidad de sangrado, identificar dolor intenso, fiebre o signos de inestabilidad hemodinámica, y descartar diagnósticos como embarazo ectópico o pérdida gestacional ya establecida. La selección de una vía de progesterona debe realizarse después de esta valoración y no como respuesta

aislada ante cualquier episodio de sangrado durante el primer trimestre (Hendriks et al., 2019; Kongwattanakul et al., 2025).

La elección entre vía oral y vaginal también debe incorporar la preferencia de la paciente. Algunas mujeres pueden valorar la facilidad de administración oral, mientras que otras pueden preferir la vía vaginal por menor exposición sistémica o por experiencias previas con determinados fármacos. La presencia de náuseas, vómitos, somnolencia, irritación vaginal, flujo, sangrado activo o dificultades para mantener la adherencia puede influir en la decisión. El tratamiento debe explicarse en términos claros, incluyendo objetivo terapéutico, duración prevista, posibilidades de beneficio, efectos esperados, signos de alarma y necesidad de seguimiento.

Para Nicaragua, la revisión aporta información útil, aunque ninguno de los estudios incluidos fue realizado en el país. La ausencia de ensayos nicaragüenses limita la posibilidad de trasladar de manera automática la magnitud exacta del efecto observado a la práctica nacional. Todos los estudios procedieron de países asiáticos, con contextos asistenciales, disponibilidad de fármacos, esquemas terapéuticos y perfiles de pacientes que pueden diferir de los existentes en Nicaragua. Por ello, los resultados deben utilizarse como evidencia comparativa internacional y no como sustituto de datos locales.

Aun así, la evidencia puede orientar la toma de decisiones clínicas en Nicaragua cuando la progesterona se encuentra indicada como tratamiento de soporte. La vía oral podría ser particularmente útil en unidades donde la adherencia, la comodidad de la paciente, la disponibilidad de formulaciones o la presencia de sangrado vaginal hacen menos práctica la administración vaginal. No obstante, la elección debe depender de la formulación disponible, la evaluación clínica individual, los antecedentes obstétricos, las contraindicaciones, la tolerabilidad y la capacidad de garantizar seguimiento adecuado.

La aplicación de estos hallazgos en Nicaragua debe ser prudente porque la amenaza de aborto es una condición heterogénea. Una proporción importante de las pérdidas tempranas se relaciona con anomalías cromosómicas embrionarias u otros mecanismos que no pueden modificarse mediante progesterona. Por tanto, la

administración de progesterona no debe generar expectativas de prevención absoluta del aborto ni retrasar la identificación de condiciones que requieren otra conducta diagnóstica o terapéutica. La consejería debe reconocer la incertidumbre pronóstica inherente al sangrado temprano y ofrecer acompañamiento clínico y emocional a las mujeres y sus familias (Voon et al., 2022; Zhao et al., 2024).

En el ámbito de las políticas y protocolos clínicos, los resultados no son suficientes para recomendar una modificación nacional inmediata de los esquemas terapéuticos existentes. Sin embargo, pueden justificar la revisión crítica de los protocolos utilizados en la atención de mujeres con amenaza de aborto, especialmente en relación con el tipo de progestágeno, vía de administración, duración del tratamiento, criterios de selección y desenlaces empleados para evaluar respuesta clínica. La estandarización del registro de continuación del embarazo, aborto posterior, necesidad de intervención adicional, eventos adversos y desenlaces perinatales permitiría generar evidencia nicaragüense más sólida.

10.4. Implicaciones para investigaciones futuras

La principal necesidad de investigación es realizar ensayos clínicos que comparen directamente progesterona oral y progesterona vaginal utilizando poblaciones clínicas más homogéneas. Estos estudios deberían incluir exclusivamente mujeres con amenaza de aborto confirmada durante el primer trimestre, con embarazo intrauterino viable, cuello uterino cerrado y criterios diagnósticos claramente definidos. La inclusión simultánea de mujeres con aborto recurrente, amenaza de aborto después del primer trimestre o condiciones obstétricas distintas dificulta determinar la magnitud del efecto específicamente atribuible a la vía de administración en la población de interés.

También se requieren estudios que diferencien el efecto de la vía de administración del efecto propio de cada progestágeno. La comparación entre didrogesterona oral y progesterona vaginal puede reflejar diferencias farmacológicas entre compuestos, además de diferencias relacionadas con la vía oral o vaginal. Futuros ensayos podrían comparar progesterona micronizada oral y vaginal con esquemas equivalentes, así como didrogesterona oral frente a progesterona vaginal, para

establecer con mayor precisión si el beneficio depende principalmente del compuesto, de la dosis, de la vía o de la combinación de estos factores.

Los estudios futuros deben utilizar desenlaces clínicos estandarizados. La continuación del embarazo más allá de las 20 semanas constituye un resultado relevante, pero debe complementarse con tasa de nacido vivo, aborto espontáneo posterior al inicio del tratamiento, parto pretérmino, complicaciones obstétricas, peso neonatal, anomalías congénitas, hospitalización y necesidad de intervenciones adicionales. El uso de definiciones uniformes permitiría comparar los resultados entre investigaciones y realizar metaanálisis con mayor certeza.

La seguridad debe ocupar un lugar central en los próximos ensayos. Es necesario registrar de manera sistemática reacciones adversas gastrointestinales, síntomas neurológicos, irritación vaginal, sangrado persistente, dolor, eventos obstétricos, desenlaces neonatales y abandono del tratamiento. Además, los estudios deberían reportar el número de participantes con al menos un evento adverso, la gravedad de los eventos, su posible relación con el medicamento y las razones de suspensión o cambio de tratamiento.

En Nicaragua, serían especialmente relevantes estudios prospectivos y multicéntricos que evalúen la efectividad, tolerabilidad, aceptación y factibilidad de la progesterona oral y vaginal en condiciones reales de atención. Estos estudios podrían incluir hospitales, unidades de atención primaria y servicios obstétricos de diferentes niveles de complejidad. La producción de evidencia nacional permitiría determinar si los resultados observados en otros contextos se reproducen en mujeres nicaragüenses y si la vía oral ofrece ventajas prácticas relacionadas con adherencia, disponibilidad de medicamentos, costos, seguimiento o aceptación.

También sería útil desarrollar registros clínicos institucionales sobre amenaza de aborto, con información sobre edad gestacional, antecedentes de pérdidas previas, características del sangrado, tipo de progesterona utilizada, vía de administración, dosis, duración, evolución del embarazo y eventos adversos. Estos registros permitirían generar evidencia observacional nacional, identificar variaciones en la práctica clínica y establecer prioridades para futuros ensayos comparativos.

10.5. Fortalezas y limitaciones de este estudio

Una fortaleza principal de esta revisión fue centrarse específicamente en la comparación directa entre progesterona oral y progesterona vaginal. A diferencia de otras revisiones que integran comparaciones frente a placebo, ausencia de tratamiento o múltiples progestágenos, la presente investigación abordó una pregunta clínica concreta: cuál vía se asocia con mayor continuación del embarazo cuando ambas estrategias se utilizan como soporte terapéutico en mujeres con amenaza de aborto.

Otra fortaleza fue la inclusión exclusiva de ensayos clínicos aleatorizados. Este diseño permite reducir parte de la confusión asociada con estudios observacionales y mejora la posibilidad de atribuir las diferencias observadas a las intervenciones comparadas. Además, cinco de los seis estudios aportaron datos dicotómicos suficientes para calcular riesgos relativos y realizar un metaanálisis de efectos aleatorios. La estimación combinada incluyó el mismo número de participantes en ambos grupos, 336 mujeres tratadas por vía oral y 336 por vía vaginal, lo que facilitó una comparación equilibrada.

La consistencia del efecto fue otra fortaleza importante. Las 5 estimaciones individuales favorecieron a la progesterona oral y la heterogeneidad estadística fue nula. Esta consistencia aumentó la precisión de la estimación combinada y permitió identificar una diferencia estadísticamente significativa entre ambas vías. La evaluación del riesgo de sesgo, el análisis del gráfico de embudo y las pruebas de Egger y Begg también contribuyeron a una mejor interpretación de los resultados.

La principal limitación fue el número reducido de estudios incluidos. Aunque el metaanálisis reunió 672 participantes, cinco ensayos representan una base limitada para evaluar con certeza la eficacia comparativa de diferentes formulaciones, dosis y esquemas terapéuticos. La cantidad reducida de estudios también limita la capacidad de detectar sesgo de publicación y realizar análisis por subgrupos según tipo de progestágeno, antecedentes obstétricos, edad gestacional o gravedad del sangrado.

Otra limitación fue la variabilidad clínica de las participantes. La mayoría de los estudios incluyó mujeres con amenaza de aborto durante el primer trimestre, pero algunos incorporaron antecedentes de pérdidas recurrentes, aborto recurrente o edades gestacionales superiores a 12 semanas. Estas diferencias no impidieron la comparación del desenlace principal, pero limitan la precisión con la que los resultados pueden aplicarse a una paciente con amenaza de aborto aislada y sin antecedentes obstétricos relevantes.

La diversidad de formulaciones también debe considerarse. La vía oral incluyó progesterona natural, progesterona micronizada oral y didrogesterona, mientras que la vía vaginal utilizó progesterona micronizada o supositorios vaginales. Por tanto, la estimación combinada refleja el efecto de estrategias terapéuticas completas y no exclusivamente el efecto fisiológico de la vía de administración. La posible ventaja observada con la vía oral podría estar influida por las propiedades específicas de la didrogesterona.

La calidad metodológica de varios estudios presentó limitaciones, especialmente por falta de información sobre ocultamiento de la asignación, ausencia de cegamiento y riesgo incierto de notificación selectiva. Además, Parveen et al. (2021) reportaron pérdidas relevantes durante el seguimiento, lo que puede introducir sesgo por datos incompletos. Estas limitaciones no invalidan la estimación combinada, pero obligan a interpretar el resultado como una evidencia favorable que requiere confirmación mediante ensayos clínicos de mayor calidad metodológica.

Finalmente, la seguridad no pudo analizarse cuantitativamente debido a que la mayoría de los estudios no reportó eventos adversos de forma completa y comparable. Aunque la información disponible no identificó diferencias importantes en complicaciones maternas o neonatales, la ausencia de reporte no equivale a ausencia de eventos. Por ello, la principal conclusión de esta revisión se relaciona con la continuación del embarazo y no con la superioridad de una vía sobre otra en términos de seguridad general.

XI. CONCLUSIONES

1. Los seis estudios incluidos fueron ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos que compararon directamente progesterona oral o didrogesterona frente a progesterona vaginal. La mayoría incluyó mujeres con amenaza de aborto durante el primer trimestre, aunque algunos ensayos incorporaron antecedentes de pérdidas gestacionales recurrentes o ampliaron la edad gestacional de inclusión. Las diferencias en formulaciones, dosis, duración del tratamiento y seguimiento no impidieron analizar de forma conjunta la eficacia comparativa de ambas vías sobre la continuidad del embarazo.
2. La calidad metodológica de los estudios fue variable. La principal preocupación correspondió al alto riesgo de sesgo por falta de cegamiento de participantes y personal en cinco ensayos, así como al riesgo incierto relacionado con el ocultamiento de la asignación y la notificación selectiva en todos los estudios. Además, un ensayo presentó pérdidas importantes durante el seguimiento. Aunque el metaanálisis no mostró heterogeneidad estadística relevante ni evidencia estadística de asimetría en las pruebas de Egger y Begg, el reducido número de estudios y las limitaciones metodológicas requieren interpretar la estimación combinada con cautela.
3. La progesterona administrada por vía oral incrementó la probabilidad de continuación del embarazo más allá de las 20 semanas, en comparación con la progesterona vaginal. En los cinco ensayos incluidos en el metaanálisis, la continuación del embarazo ocurrió en 86,3% de las mujeres tratadas por vía oral y en 73,5% de las tratadas por vía vaginal, con un riesgo relativo combinado de 1,18 (IC 95%: 1,10–1,27; $p < 0,001$). No fue posible establecer una conclusión comparativa sobre la tasa de nacido vivo, debido a que este desenlace no fue reportado de manera uniforme ni con datos suficientes para su síntesis cuantitativa.

4. La evidencia disponible no permitió determinar con precisión si una vía de administración presenta mayor seguridad que la otra. Los estudios que evaluaron eventos adversos no identificaron diferencias relevantes en complicaciones maternas, neonatales o efectos adversos generales entre progesterona oral y vaginal; sin embargo, la información fue incompleta y heterogénea. La didrogesterona oral se asoció principalmente con síntomas gastrointestinales leves, mientras que la progesterona vaginal presentó irritación local en algunas participantes. Por tanto, la comparación de seguridad debe considerarse limitada por la falta de reporte sistemático de reacciones adversas y complicaciones.

XII. RECOMENDACIONES

1. Considerar la progesterona oral como una alternativa terapéutica relevante en mujeres con amenaza de aborto del primer trimestre, especialmente cuando se valore la adherencia, aceptabilidad, disponibilidad y facilidad de administración.
2. Interpretar los resultados del metaanálisis con prudencia, debido a las diferencias entre los estudios en cuanto a formulación oral utilizada, esquemas de dosis, duración del tratamiento y definición operacional del desenlace.
3. Realizar ensayos clínicos aleatorizados con mayor tamaño muestral que comparen directamente progesterona oral y vaginal, utilizando criterios homogéneos de inclusión, dosis claramente definidas y seguimiento estandarizado.
4. Estandarizar en futuras investigaciones el desenlace principal como continuación del embarazo más allá de las 20 semanas o nacido vivo, reportando siempre los eventos por grupo de tratamiento para facilitar futuras síntesis cuantitativas.
5. Incluir en próximos estudios una evaluación más completa de seguridad, efectos adversos, tolerabilidad y aceptación de la vía de administración, ya que estos aspectos son importantes para la toma de decisiones clínicas.

XIII. REFERENCIAS

- Agarwal, R., Sharma, M., & Jha, N. (2024). A Comparative Study Between Micronized Vaginal Progesterone With Oral Dydrogesterone In Management Of Recurrent And Threatened Abortion. *Indian Obstetrics and Gynaecology*, 14(3). <https://iog.org.in/journal/index.php/iog/article/view/523>
- Akbar, D. S., Abrar, T., Tahir, M., & sayyed, E. (2017). Role Of Progesterone In The Treatment Of Threatened Miscarriage In First Trimester. *Journal of Medical Sciences*, 25(4), 407–410. Retrieved from <https://jmedsci.com/Jmedsci/article/view/7>
- Carp, H. (2012). A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. *Gynecol Endocrinol*, 28(12), 983-990. <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.702875>
- Coomarasamy, A., Devall, A. J., Brosens, J. J., Quenby, S., Stephenson, M. D., Sierra, S., Christiansen, O. B., Small, R., Brewin, J., Roberts, T. E., Dhillon-Smith, R., Harb, H., Noordali, H., Papadopoulou, A., Eapen, A., Prior, M., Di Renzo, G. C., Hinshaw, K., Mol, B. W., Lumsden, M. A., ... Gallos, I. D. (2020). Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *American journal of obstetrics and gynecology*, 223(2), 167–176. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.006>
- Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., Chandler, J., Welch, V. A., Higgins, J. P., & Thomas, J. (2019). Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), ED000142. <https://doi.org/10.1002/14651858.ED000142>
- Czajkowski, K., Sienko, J., Mogilinski, M., Bros, M., Szczecina, R., & Czajkowska, A. (2007). Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone. *Fertil Steril*, 87(3), 613-618. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.07.1506>

- Czyzyk, A., Podfigurna, A., Genazzani, A. R., & Meczekalski, B. (2017). The role of progesterone therapy in early pregnancy: from physiological role to therapeutic utility. *Gynecol Endocrinol*, 33(6), 421-424. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1291615>
- Demir, S. C., Gedikbaşı, A., Timur, H., Çetin, C., Gürsoy Pala, H., & Gülümser, Ç. (2023). Threatened miscarriage and recurrent miscarriage: Expert opinions on progesterone therapy and treatment challenges. *Turkish journal of obstetrics and gynecology*, 20(3), 242–248. <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2023.66789>
- Devall, A. J., Papadopoulou, A., Podsek, M., Haas, D. M., Price, M. J., Coomarasamy, A., & Gallos, I. D. (2021). Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD013792. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013792.pub2>
- Gong, Y., Jiang, T., Sun, Y., Wu, G. L., Han, B. W., Shi, Y., Guan, S., & Li, J. (2024). Can single progesterone concentration predict miscarriage in early pregnant women with threatened miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*, 24(1), 133. <https://doi.org/10.1186/s12884-024-06303-7>
- Haddaway, N. R., Page, M. J., Pritchard, C. C., & McGuinness, L. A. (2022). PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis *Campbell Systematic Reviews*, 18, e1230. <https://doi.org/10.1002/cl2.1230>
- Hendriks, E., MacNaughton, H., & MacKenzie, M. C. (2019). First Trimester Bleeding: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*, 99(3), 166-174. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30702252/>
- Kale, A. R., Kale, A. A., & Yelikar, K. (2021). A Comparative, Randomized Control Trial in Patients of Per Vaginal Bleeding Comparing Efficacy of Oral Dydrogesterone Versus Vaginal Progesterone in Successful Pregnancy

Outcome for Patients with Recurrent Pregnancy Loss. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*, 71(6), 591–595. <https://doi.org/10.1007/s13224-021-01473-2>

Khan, S. M., Jadoon, S., Ahmed, S., & Khan, H. (2020). To compare the efficacy of progesterone between oral versus vaginal routes of administration in the treatment of first trimester threatened miscarriage. *Annals of PIMS-Shaheed Zulfiqar Ali Bhutto Medical University*, 16(3), 153-157. <https://doi.org/10.48036/apims.v16i3.414>

Kongwattanakul, K., Jatavan, P., Musigavong, O., Pranpanus, S., Salang, L., Satirapod, C., Petyim, S., & Uerpaiojkit, B. (2025). Progesterone therapy in threatened miscarriage and unexplained recurrent pregnancy loss: Recommendations by the Thai interest group. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 51(8), e70038. <https://doi.org/10.1111/jog.70038>

Kuptarak, A., & Phupong, V. (2024). Oral dydrogesterone for prevention of miscarriage in threatened miscarriage: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 37(1), 2333929. <https://doi.org/10.1080/14767058.2024.2333929>

Lee, H. J., Park, T. C., Kim, J. H., Norwitz, E., & Lee, B. (2017). The Influence of Oral Dydrogesterone and Vaginal Progesterone on Threatened Abortion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*, 2017, 3616875. <https://doi.org/10.1155/2017/3616875>

McLindon, L. A., James, G., Beckmann, M. M., Bertolone, J., Mahomed, K., Vane, M., Baker, T., Gleed, M., Grey, S., Tettamanzi, L., Mol, B. W. J., & Li, W. (2023). Progesterone for women with threatened miscarriage (STOP trial): a placebo-controlled randomized clinical trial. *Human reproduction (Oxford, England)*, 38(4), 560–568. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead029>

Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-

- Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... McKenzie, J. E. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
- Pakniat, H., Ansari, I., Kashanipour, N., & Movahed, F. (2021). Effect of vaginal progesterone and dydrogesterone on pregnancy outcomes in patients with threatened abortion: A randomized clinical trial. *Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*, 24(1), 18–25. <https://doi.org/10.22038/ijogi.2021.17989>
- Parveen, R., Khakwani, M., Tabassum, S., & Masood, S. (2021). Oral versus Vaginal Micronized Progesterone for the Treatment of Threatened Miscarriage. *Pakistan journal of medical sciences*, 37(3), 628–632. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.3.3700>
- Sotiriadis, A., Papatheodorou, S., & Makrydimas, G. (2004). Threatened miscarriage: evaluation and management. *Bmj*, 329(7458), 152-155. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7458.152>
- Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H. Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., McAleenan, A., ... Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 366, l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
- Voon, H. Y., Sinthamoney, E., Hamdan, M., Vinodhini, B., Nagandla, K., Aznal, S. S. S., & Daud, S. (2022). Progestogens in the management of miscarriage and preterm birth. *Med J Malaysia*, 77(4), 512-518. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35902945/>
- Wahabi, H. A., Fayed, A. A., Esmaeil, S. A., & Bahkali, K. H. (2018). Progestogen for treating threatened miscarriage. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8(8), CD005943. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005943.pub5>

- Wang, X. X., Luo, Q., & Bai, W. P. (2019). Efficacy of progesterone on threatened miscarriage: Difference in drug types. *J Obstet Gynaecol Res*, 45(4), 794-802. <https://doi.org/10.1111/jog.13909>
- Zhao, H., He, W., & Yang, Z. (2022). A pairwise and network meta-analysis comparing the efficacy and safety of progestogens in threatened abortion. *Int J Gynaecol Obstet*, 156(3), 383-393. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13707>
- Zhao, H., He, W., Xia, C., & Yang, Z. (2025). Efficacy and safety of different progestogens in women with first threatened miscarriage: A network meta-analysis. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 168(3), 944–957. <https://doi.org/10.1002/ijgo.15987>
- Zhao, Y., D'Souza, R., Gao, Y., Hao, Q., Kallas-Silva, L., Steen, J. P., & Guyatt, G. (2024). Progestogens in women with threatened miscarriage or recurrent miscarriage: A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 103(9), 1689-1701. <https://doi.org/10.1111/aogs.14829>

XIV. ANEXOS

14.1. Anexo 1. Estrategia de búsqueda

PubMed

("threatened abortion" OR "threatened miscarriage") AND (progesterone OR dydrogesterone OR duphaston) AND (randomized OR randomised OR trial)

Periodo: De 2015/1/1 a 2026/5/31

Tipo de estudio: Ensayo clínico

Resultados: 51

Biblioteca Cochrane

("threatened abortion" OR "threatened miscarriage") AND (dydrogesterone OR "oral progesterone" OR duphaston) AND ("vaginal progesterone" OR "micronized progesterone" OR vaginal)

Periodo: De 2015/1/1 a 2026/5/31

Tipo de estudio: Ensayo clínico

Resultados: 25

Google Schollar

"threatened abortion" "dydrogesterone" "vaginal progesterone" "randomized clinical trial"

Tipo de estudio: Ensayo clínico

Periodo: De 2015/1/1 a 2026/5/31

Resultados: 120

SCIELO

progesterona AND aborto AND amenaza

Tipo de estudio: Todos

Resultados: 3

Resultados del proceso de identificación y selección

Revisión de las referencias bibliográficas de revisiones

- Identificados: 11
- Cribados: 11
- Revisado a texto completo: 3 (8 fueron excluidos por no ser relevantes)
- Seleccionados: 0

Revisión de bases de datos

- Revisados en total: 199
- Eliminados por ser duplicados: 66
- Cribados: 133
- Seleccionados para revisar a texto completo: 38
- Con acceso a texto completo y revisados 36 (dos estudios no se pudieron acceder por que la revista ya no está activa)
 - Excluidos: 30 (21 no era relevantes a la pregunta, 5 no incluían comparación con vía vaginal, 4 el desenlace no era continuación del embarazo)
- Seleccionados: 6

14.2. Anexo 2. Listado de estudios finales seleccionados a ser incluidos en la revisión sistemática y metanálisis

1. Agarwal, R., Sharma, M., & Jha, N. (2024). A Comparative Study Between Micronized Vaginal Progesterone With Oral Dydrogesterone In Management Of Recurrent And Threatened Abortion. *Indian Obstetrics and Gynaecology*, 14(3). <https://iog.org.in/journal/index.php/iog/article/view/523>
2. Akbar, D. S., Abrar, T., Tahir, M., & sayyed, E. (2017). Role Of Progesterone In The Treatment Of Threatened Miscarriage In First Trimester. *Journal of Medical Sciences*, 25(4), 407–410. Retrieved from <https://jmedsci.com/Jmedsci/article/view/7>
3. Kale, A. R., Kale, A. A., & Yelikar, K. (2021). A Comparative, Randomized Control Trial in Patients of Per Vaginal Bleeding Comparing Efficacy of Oral Dydrogesterone Versus Vaginal Progesterone in Successful Pregnancy Outcome for Patients with Recurrent Pregnancy Loss. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*, 71(6), 591–595. <https://doi.org/10.1007/s13224-021-01473-2>
4. Khan, S. M., Jadoon, S., Ahmed, S., & Khan, H. (2020). To compare the efficacy of progesterone between oral versus vaginal routes of administration in the treatment of first trimester threatened miscarriage. *Annals of PIMS-Shaheed Zulfiqar Ali Bhutto Medical University*, 16(3), 153-157. <https://doi.org/10.48036/apims.v16i3.414>
5. Pakniat, H., Ansari, I., Kashanipour, N., & Movahed, F. (2021). Effect of vaginal progesterone and dydrogesterone on pregnancy outcomes in patients with threatened abortion: A randomized clinical trial. *Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*, 24(1), 18–25. <https://doi.org/10.22038/ijogi.2021.17989>
6. Parveen, R., Khakwani, M., Tabassum, S., & Masood, S. (2021). Oral versus Vaginal Micronized Progesterone for the Treatment of Threatened Miscarriage. *Pakistan journal of medical sciences*, 37(3), 628–632. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.3.3700>

14.3. Anexo 3. Matrices

Matriz 1. Matriz de extracción de datos de estudios seleccionados

No.	Autor, año y país	Diseño de estudio	Población de estudio	Grupo de intervención oral	Grupo de comparación vaginal	Desenlace evaluado	Resultados principales

14.4. Anexo 3. Tablas suplementarias

Tabla S 1. Razón de clasificación del riesgo de sesgo y calidad de los estudios incluidos en la revisión.

Estudio	Dominio	Juicio	Razón de la clasificación
Akbar et al., 2017	Generación de secuencia aleatoria	Bajo	El estudio se describe como ensayo clínico aleatorizado y señala asignación por método de lotería.
	Ocultamiento de la asignación	Incierto	Aunque se menciona aleatorización, no se describe si la secuencia fue ocultada antes de asignar a las participantes.
	Cegamiento de participantes y personal	Alto	No se reporta cegamiento. Además, las vías oral y vaginal son fácilmente distinguibles, por lo que participantes y personal probablemente conocían la intervención recibida.
	Cegamiento de la evaluación del desenlace	Incierto	El desenlace incluyó ausencia de sangrado y continuación del embarazo más allá de 20 semanas; no se informa si quien evaluó el desenlace estaba cegado.
	Datos incompletos del desenlace	Bajo	Se reporta seguimiento hasta la semana 20 para determinar eficacia, sin pérdidas relevantes descritas en el resumen metodológico.
	Notificación selectiva	Incierto	No se identificó protocolo o registro previo que permita confirmar que todos los desenlaces planificados fueron reportados.
	Otros sesgos	Bajo	No se identificaron otros problemas mayores evidentes
Khan et al., 2020	Generación de secuencia aleatoria	Bajo	El estudio se describe como ensayo clínico aleatorizado y refiere asignación por método de lotería en dos grupos iguales.

	Ocultamiento de la asignación	Incierto	No se describe ocultamiento de la secuencia de asignación. El uso de lotería no garantiza por sí mismo que la asignación haya estado protegida frente a manipulación o predicción.
	Cegamiento de participantes y personal	Alto	No se reporta cegamiento y las vías de administración oral y vaginal hacen probable que participantes y personal conocieran el tratamiento asignado.
	Cegamiento de la evaluación del desenlace	Incierto	El desenlace se evaluó por ausencia de sangrado y continuación del embarazo más allá de 20 semanas, pero no se informa cegamiento del evaluador.
	Datos incompletos del desenlace	Bajo	El estudio reporta seguimiento hasta la semana 20 y presenta resultados para los 126 casos distribuidos en dos grupos de 63.
	Notificación selectiva	Incierto	No se encontró registro previo ni protocolo que permita verificar si los desenlaces reportados fueron todos los inicialmente planificados.
	Otros sesgos	Bajo	No se observaron otras fuentes claras de sesgo en la información disponible.
Pakniat et al., 2021	Generación de secuencia aleatoria	Bajo	El estudio se presenta como ensayo clínico aleatorizado simple ciego e incluyó 160 mujeres asignadas a didrogesterona oral o progesterona vaginal.
	Ocultamiento de la asignación	Incierto	Aunque se reporta aleatorización, no queda suficientemente descrito el mecanismo de ocultamiento de la asignación.

	Cegamiento de participantes y personal	Incierto	El estudio se describe como simple ciego, pero no se precisa claramente quién fue cegado. Dado que las vías oral y vaginal son diferentes, el cegamiento completo de participantes y personal es incierto.
	Cegamiento de la evaluación del desenlace	Bajo	Al ser simple ciego y evaluar desenlaces obstétricos finales, el riesgo de sesgo por medición parece menor que en estudios abiertos, aunque debe interpretarse con cautela.
	Datos incompletos del desenlace	Bajo	Se compararon los desenlaces finales del embarazo entre ambos grupos y no se reportan pérdidas relevantes que comprometan el análisis principal.
	Notificación selectiva	Incierto	No se dispone de protocolo o registro previo que permita confirmar ausencia de reporte selectivo.
	Otros sesgos	Bajo	No se identificaron desequilibrios o problemas adicionales evidentes en el reporte disponible.
Kale et al., 2021	Generación de secuencia aleatoria	Incierto	El estudio se describe como ensayo clínico aleatorizado, pero no se detalla suficientemente el método usado para generar la secuencia aleatoria.
	Ocultamiento de la asignación	Incierto	No se describe con claridad si la asignación estuvo oculta antes de incluir a las participantes.
	Cegamiento de participantes y personal	Alto	No se reporta cegamiento; la comparación entre didrogesterona oral y progesterona vaginal hace probable que participantes y personal conocieran la intervención.

	Cegamiento de la evaluación del desenlace	Incierto	El desenlace incluyó tiempo hasta el cese del sangrado y continuación del embarazo; no se informa si la evaluación fue realizada por personal cegado.
	Datos incompletos del desenlace	Bajo	Se reportan resultados de continuación del embarazo hasta 24 semanas y hasta término en los grupos comparados.
	Notificación selectiva	Incierto	No se identificó protocolo previo o registro de ensayo para comprobar que todos los desenlaces previstos fueron reportados.
	Otros sesgos	Bajo	No se observaron otras fuentes claras de sesgo en la información revisada.
Parveen et al., 2021	Generación de secuencia aleatoria	Incierto	El estudio se describe como ensayo clínico aleatorizado, pero el resumen disponible no detalla claramente el método de generación de la secuencia.
	Ocultamiento de la asignación	Incierto	No se describe ocultamiento de la asignación.
	Cegamiento de participantes y personal	Alto	No se informa cegamiento; las vías oral y vaginal son distinguibles y pueden influir en adherencia, expectativas o manejo clínico.
	Cegamiento de la evaluación del desenlace	Incierto	El desenlace fue prevención del aborto, definido por ausencia de sangrado y embarazo más allá de 20 semanas, pero no se reporta cegamiento del evaluador.
	Datos incompletos del desenlace	Alto	Se incluyeron 136 mujeres, pero solo 98 completaron el seguimiento y fueron incluidas en el análisis final, lo que representa una pérdida importante de participantes.

	Notificación selectiva	Incierto	No se cuenta con protocolo o registro previo para valorar si hubo selección de desenlaces reportados.
	Otros sesgos	Bajo	No se identificaron otros sesgos mayores, aparte del problema de pérdidas durante el seguimiento.
Agarwal et al., 2024	Generación de secuencia aleatoria	Incierto	El estudio se describe como prospectivo, aleatorizado y clínico, pero no se especifica con suficiente detalle cómo se generó la secuencia aleatoria.
	Ocultamiento de la asignación	Incierto	No se describe si la secuencia de asignación fue ocultada antes de asignar a las participantes.
	Cegamiento de participantes y personal	Alto	No se reporta cegamiento y la comparación entre didrogesterona oral y progesterona micronizada vaginal hace evidente la vía de administración.
	Cegamiento de la evaluación del desenlace	Incierto	Se evaluaron desenlaces como sangrado, aborto, continuación del embarazo, eventos adversos y niveles de progesterona, pero no se indica cegamiento de los evaluadores.
	Datos incompletos del desenlace	Bajo	Se reportan resultados para los grupos de tratamiento y seguimiento hasta 28 semanas, sin pérdidas relevantes descritas en la información revisada.
	Notificación selectiva	Incierto	No se identificó registro previo o protocolo que permita descartar reporte selectivo de desenlaces.
	Otros sesgos	Incierto	Incluye tanto amenaza de aborto como aborto recurrente y edad gestacional hasta 24 semanas, lo que introduce heterogeneidad respecto a la pregunta principal centrada en amenaza de aborto del primer trimestre.

Tabla S 2. Parámetros usados para la evaluación del sesgo de publicación

Estudio	Oral evento /total	Vaginal evento /total	RR	ln(RR)	EE de ln(RR)	Precisió n (1/EE)	SND (ln(RR) /EE)
Akbar 2017	44/49	35/49	1.257	0.229	0.102	9.767	2.235
Khan 2020	57/63	46/63	1.239	0.214	0.087	11.519	2.470
Kale 2021	75/100	70/100	1.071	0.069	0.087	11.456	0.790
Parvee n 2021	45/49	36/49	1.250	0.223	0.096	10.435	2.328
Agarwal 2024	69/75	60/75	1.150	0.140	0.067	14.919	2.085

Tabla S 3. Estimacion de las pruebas usadas para la evaluación del sesgo de publicación

Componente evaluado	Fórmula o parámetro usado	Valor obtenido	Interpretación
Medida de efecto por estudio	$RR = (a/n_1) / (c/n_0)$	RR por estudio entre 1.07 y 1.26	Todos los estudios muestran efecto en la misma dirección, favoreciendo a la progesterona oral.
Transformación usada	$\ln(RR)$	Rango: 0.069 a 0.229	Se utilizó el logaritmo natural del RR para estabilizar la escala del efecto.
Error estándar del efecto	$EE[\ln(RR)] = \sqrt{\left(\frac{1}{a} - \frac{1}{n_1} + \frac{1}{c} - \frac{1}{n_0}\right)}$	Rango: 0.067 a 0.102	Los estudios presentan errores estándar relativamente pequeños y comparables.
Precisión del estudio	$Precisión = \frac{1}{EE[\ln(RR)]}$	Rango: 9.77 a 14.92	Mayor precisión en Agarwal 2024; menor precisión en Akbar 2017.
Prueba de Egger	Regresión: $\ln(RR)/EE = \beta_0 + \beta_1(1/EE)$	Intercepto = 2.272; EE = 2.321; $t = 0.979$; $gl = 3$; $p = 0.400$	No se identificó evidencia estadísticamente significativa de asimetría del funnel plot.
Prueba de Begg	Correlación de rangos de Kendall entre $\ln(RR)$ y $EE[\ln(RR)]$	$\tau = 0.600$; $p = 0.233$	No se identificó evidencia estadísticamente significativa de asociación entre tamaño del efecto y precisión.
Número de estudios	k	5	La evaluación tiene baja potencia estadística; los resultados deben interpretarse con cautela.

