

## PROGESTERONA PARA LA PREVENCIÓN DEL PARTO PRE-TÉRMINO: UNA REVISIÓN NARRATIVA Y RECOMENDACIONES

### PROGESTERONE FOR PREVENTION OF PRETERM BIRTH: A NARRATIVE REVIEW

Lina P. Marín-Gaviria\*, Juan J. Martínez-Samboní\*, Víctor D. Montenegro-Useche\*, E. Janeth Ojeda-Torres\*, Cesar A. Rendón-Becerra\*\*, Roberth A. Ortiz-Martínez\*\*\*

#### RESUMEN

*El parto pretérmino es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatal a nivel global. A pesar de variadas intervenciones, las tasas de prematuridad siguen en aumento. Diversos estudios han evaluado la utilidad de la progesterona como medida preventiva en pacientes de alto riesgo. El objetivo de esta revisión narrativa fue evaluar la evidencia actual sobre la prevención de prematuridad con progesterona. Se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos entre los años 2000–2015 de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica con terminología Mesh, Decs. Se evaluó la calidad con las listas de chequeo PRISMA y CONSORT, y los criterios de la Canadian Task Force on Preventive Health Care. Se encontraron 32.141 estudios. Se incluyeron una revisión sistemática con metaanálisis, dos ensayos clínicos, ocho revisiones sistemáticas, dos análisis secundarios de ensayos clínicos, dos aná-*

*lisis de decisión y una guía de práctica clínica. Se concluyó que la progesterona cuando es usada en embarazo único en pacientes de alto riesgo (cervicometría <20mm, historia de parto pre-término, previene el parto pretérmino.*

**Palabras clave:** parto pre-término, prevención, progesterona.

#### ABSTRACT

*Preterm birth is the main cause of perinatal mortality in the world. Despite interventions, preterm rates keep rising. Several studies have assessed the utility of progesterone as a preventive intervention in high risk patients. This narrative review aims to assess the current evidence regarding prevention of preterm birth with progesterone. A search in different databases between 2000 - 2015 of clinical trial*

Historia del artículo:

Fecha de recepción: 28/06/2015

Fecha de aceptación: 23/09/2015

\* Universidad del Cauca. Popayán, Colombia, Estudiante del programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud

\*\* Universidad del Cauca. Popayán, Colombia Ginecólogo y obstetra, Profesor Facultad de Ciencias de la Salud

\*\*\* Universidad del Cauca. Popayán, Colombia Ginecólogo y obstetra, Magister en Epidemiología, Profesor Facultad de Ciencias de la Salud

**Correspondencia:** Cesar Augusto Rendón, Facultad Ciencias de la Salud, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Popayán, Colombia. Correo electrónico: ceare123@hotmail.com

*studies, meta-analysis and clinical practice guidelines was conducted. Mesh terminology was used. Relevance of studies was determined by using PRISMA and CONSORT checklists, and quality of evidence was established according to the Canadian Task Force on Preventive Health Care criteria. 32141 studies were found, 17 were included for this review. Meta-analysis: 2, clinical trials: 8, systematic reviews: 2,*

*secondary analysis of clinical trials: 2, decision analysis: 1, clinical practice guidelines: 2. It was concluded that progesterone, when used in single pregnancy in high risk patients (cervicometry <20mm, history of preterm birth), reduces its presentation.*

**Keywords:** Preterm birth, prevention, progesterone.

## INTRODUCCIÓN

El parto pre-término (PPT), entendido como el nacimiento que ocurre desde la semana 24 hasta menos de las 37 semanas, es un condicionante muy importante de la morbi-mortalidad neonatal e infantil, tanto en países desarrollados como en vía de desarrollo (1-4). Este tipo de parto se presenta entre el 912% de todos los embarazos siendo más alto en países pobres y es la segunda causa de muerte en menores de 5 años (1,4-6). En este sentido 15 millones de bebés nacen antes del término cada año, correspondiendo a 1 de cada 10 nacimientos, y más de un millón de estos infantes fallecerán debido a alguna de las complicaciones asociadas a la prematuridad (4), ocurriendo el 99% de estas muertes en países de bajos ingresos (3). En Colombia, la OMS reporta para 2010 una tasa de 8.8 partos pre-término por cada 100 nacimientos (7), además diferentes estudios reportan tasas departamentales muy variables (8,9). Según cifras del DANE, para 2013 se presentaron en este país 127.410 partos pre-término, para una tasa de 19.33%, cifra más alta que la reportada en otros países, como E.E.U.U., presentando una tasa del 11.4% en ese mismo año (10-11). Ahora bien el departamento con la tasa más alta fue Vichada, con 23.64%, mientras la tasa más baja correspondió a Putumayo, con 13.28% (11), cabe resaltar que para el departamento del Cauca, se reportó una tasa de 15.73% (11).

El parto pretérmino es un trastorno de etiología multifactorial con una fisiopatología compleja, por tanto son diversas las teorías que intentan explicar su desarrollo (3). Los factores de riesgo implicados en su aparición se pueden clasificar como demográficos y gineco-obstétricos (2). Dentro de los más importantes se destacan:

- Demográficos: antecedente de parto pre-término, edad menor de 18 años o mayor de 40, bajo estrato socioeconómico, pobre estado nutricional, bajo peso, ser madre soltera, raza negra, inadecuado control prenatal, estresores psicosociales, tabaquismo, anemia, intervalo intergenésico menor de 6 meses y abuso de drogas (2).
- Gineco-obstétricos: Fibrosis uterina, anomalías müllerianas, conización del cérvix, laceraciones en útero o cérvix, exposición materna a Dietilestilbestrol, sobredistensión

por múltiples gestaciones o polihidramnios, sangrado obstétrico, inflamación (p.ej. cistitis, infección sistémica (2).

Dadas las graves implicaciones de un PPT, no se han escatimado esfuerzos a lo largo de las últimas décadas en procura de desarrollar estrategias que permitan prevenir y detectar la presencia del evento, así como garantizar que los neonatos pre término reciban la mejor atención disponible que asegure su supervivencia. Sin embargo, en los estudios realizados a lo largo de los años han propuesto estrategias de detección, mecanismos de tamizaje e incluso tratamientos farmacológicos para abordar este problema (2,12-21).

Entre las medidas e intervenciones estudiadas para prevención se conocen las siguientes:

### 1. Biomarcadores en líquido amniótico, suero materno y fluidos vaginales

Se han investigado gran cantidad de biomarcadores, como la interleucina-6, la interleucina-8, la proteína C reactiva (PCR) en líquido amniótico (LA) y el suero materno, así como el cultivo de LA, el factor de necrosis tumoral alfa en suero o fluidos vaginales, la fibronectina fetal (FNF), entre otros (2); sin encontrarse hasta el momento un biomarcador que prediga de forma certera la presentación de un parto pre-término (2), tan solo la FNF, proteína extracelular necesaria para la adhesión y desarrollo del feto y la superficie interna del útero, parece tener cierta utilidad, pero solo en mujeres con alto riesgo de PPT, dado su alto valor predictivo negativo, especialmente si se asocia a una cervicometría (2,12-15).

### 2. Modificaciones al estilo de vida

El abandono del hábito de fumar se ha mostrado útil en la prevención del PPT (3,16), así como la recomendación de que el período inter genésico de las pacientes sea mayor a 6 meses (16), siendo que es un factor de riesgo importante en la génesis del PPT (2).

### 3. Cervicometría y cerclaje cervical

La cervicometría realizada por ecografía trans-vaginal entre las semanas 18-24 puede detectar pacientes con riesgo de PPT, especialmente cuando se evidencian longitudes cervicales inferiores a 25 mm (2,17-20). Aunque no se encuentra protocolizado actualmente, se ha demostrado que el tamizaje universal con cervicometría a toda embarazada, así no presente factores de riesgo para PPT, es una medida costo efectiva para la prevención de este evento (19), como se mencionará más adelante. Además el cerclaje, como manejo quirúrgico de las pacientes con cervix corto, ha demostrado eficacia en la prevención de PPT (20,21).

### 4. Progesterona

La progesterona es una hormona esteroidea, sintetizada a partir de la pregnenolona (22). Como medida preventiva de parto pre-término (PPT), se han estudiado principalmente la progesterona natural micronizada oral y/o vaginal, y el caproato de 17-hidroxi-progesterona intramuscular (23-24). En este sentido la progesterona se considera una hormona de importancia en el mantenimiento del embarazo normal, puesto que las disminuciones en su concentración y/o función se asocian con el inicio del trabajo de parto (25-26). Entre los principales efectos de la hormona en la gestación se destaca el favorecimiento en la quiescencia uterina y la reducción en la síntesis de prostaglandinas implicadas en la maduración cervical, así como la disminución de los receptores de oxitocina miometrales y la reducción en la degradación del estroma cervical (23, 25-26). Por tal razón, en los últimos años se ha desarrollado una línea de investigación respecto a su uso como prevención secundaria en paciente de alto riesgo (20-21, 23-39). Teniendo en cuenta lo anterior, se plantea esta revisión narrativa, con el objetivo de evaluar la evidencia actual sobre la prevención de prematurez con progesterona y enunciar sus indicaciones en escenarios clínicos determinados.

### MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica de publicaciones en inglés y español utilizando las bases de datos PubMed, Ebsco y Science Direct, además de tener en cuenta como palabras clave los descriptores del Decs (español) y Mesh (inglés), empleando los caracteres booleanos AND y OR: parto pre-término, parto prematuro, prevención, progesterona, *preterm birth*, *preterm delivery*, *prevention*, *progesterone*.

Para la selección de los estudios se realizó una búsqueda en las bases de datos descritas utilizando las palabras clave y se aplicaron los siguientes criterios de selección: artículo original, escrito en español o inglés, con texto completo disponible, publicado entre los años 2000 y 2015, en el que los estudios fueran realizados en humanos. De igual forma se incluyeron revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, ensayos clínicos y

guías de práctica clínica. Tras aplicar los anteriores criterios, se seleccionaron los estudios que evaluaran la progesterona como medida de prevención en embarazos únicos o gemelares. La pertinencia de los artículos fue evaluada empleando las listas de chequeo PRISMA (Revisiones sistemáticas) y CONSORT (Ensayos clínicos) (40-41). Posteriormente, se realizó una síntesis de los aspectos más relevantes de cada estudio escogido. Así mismo se formularon preguntas PICO (*Patient-Intervention-Comparison-Outcome*) para generar recomendaciones sobre su utilización en la práctica clínica; el nivel de evidencia se determinó basado en the Canadian Task Force on *Preventive Health Care* (CTFPHC) para intervenciones de prevención, teniendo en cuenta los criterios que se muestran en las Tablas 1 y 2 (42-43).

**Tabla 1. Grados de recomendación para intervenciones de prevención**

Grado de recomendación	Interpretación
A	Existe buena evidencia para recomendar la intervención clínica de prevención.
B	Existe evidencia moderada para recomendar la intervención clínica de prevención
C	La evidencia disponible es contradictoria y no permite hacer recomendaciones a favor o en contra de la intervención clínica de prevención; sin embargo, otros factores podrían influenciar en la decisión
D	Existe evidencia moderada para NO recomendar la intervención clínica de prevención
E	Existe buena evidencia para NO recomendar la intervención clínica de prevención.
I	Existe evidencia insuficiente (cualitativa y cuantitativamente) para hacer una recomendación; sin embargo, otros factores podrían influenciar en la decisión

**Tabla 2.** Niveles de evidencia e interpretación de los tipos de estudio para intervenciones de prevención

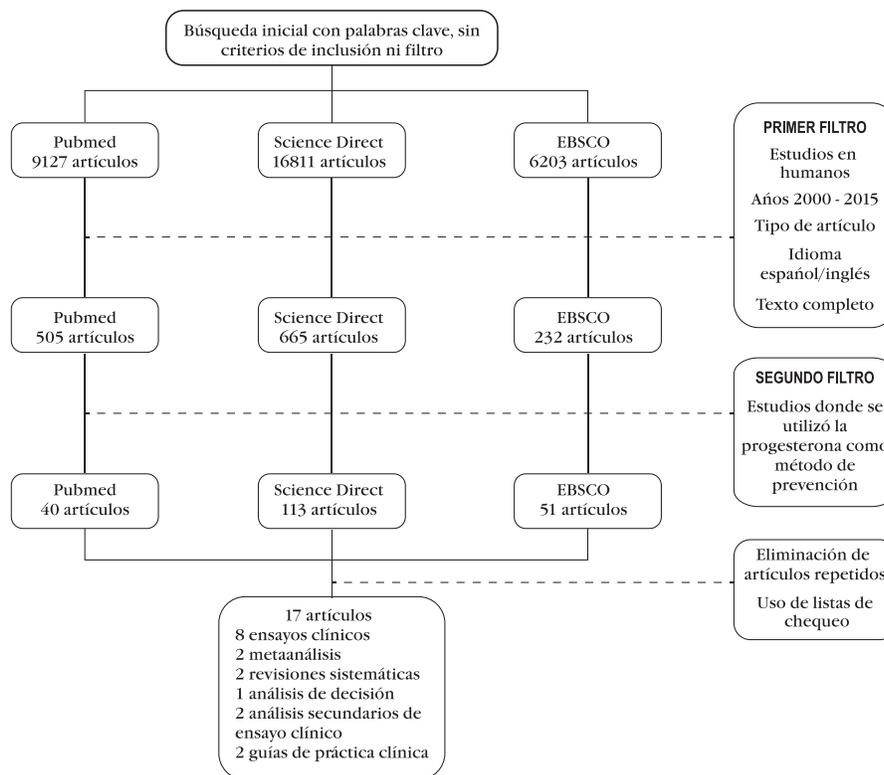
Nivel de evidencia	Interpretación
I	La evidencia surge a partir de ensayos clínicos con asignación aleatoria
II-1	La evidencia surge a partir de ensayos clínicos sin asignación aleatoria
II-2	La evidencia surge a partir de estudios de cohorte, y de casos y controles, idealmente realizados por más de un centro o grupo de investigación
II-3	La evidencia surge a partir de comparaciones en el tiempo o entre distintos centros, con o sin la intervención; podrían incluirse resultados provenientes de estudios sin asignación aleatoria.
III	La evidencia surge a partir de la opinión de expertos, basados en la experiencia clínica; estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

## RESULTADOS

Se identificaron 17 estudios para la presente revisión, dos revisiones sistemáticas, dos meta-análisis, ocho ensayos clínicos, dos guías de práctica clínica, dos análisis secundarios de ensayos clínicos y un análisis de costo efectividad (Figura 1). En la Tabla 3 se hace un resumen de los aspectos más relevantes de

los estudios incluidos (No se muestran las guías clínicas). Se evidencia que de los 14 estudios que se revisaron, exceptuando el análisis de costo efectividad, 64,3% de los estudios concluyen que la progesterona es útil para la prevención de parto pretérmino mientras que el 35,7% de los estudios revisados tienen resultado no significativo.

**Figura 1.** Búsqueda y selección de estudios.



**TABLA 3.** Progesterona para la prevención de parto pretermino. Resumen de los estudios seleccionados

Estudio, país, n	Prog.	Vía de administración	Dosis/EG	Indicación	Tipo paciente	OR/RR (IC 95%)
Meis, USA., 463	17OHPG	Intramuscular	250 mg-semana/16-20	Prevención PPT	Antecedente PPT	RR: 0.66 (0.54-0.81)
Fonseca., Inglaterra, 413	Mic.	Vaginal	200 mg-día/20-24	Prevención PPT	Cervicometría < 15 mm	RR: 0.56 (0.36-0.86)
Rai., India, 148	Mic.	Oral	100 mg-día/18-24	Prevención PPT	Antecedente PPT	RR: 0.20 (0.05-0.73)
Keeler, USA, 79	17OHPG	Intramuscular	250 mg-semana/16-24	Prog. vs cerclaje en prevención PPT	Cervicometría < 25 mm	RR: 1.14 (0.67-1.93)
Hassa, USA, 458	Mic.	Vaginal	90 mg-día/20-23.6	Prevención PPT	Cervicometría < 20 mm	RR: 0.52 (0.31-0.91)
Rode ., Dinamarca/Austria, 675	Mic.	Vaginal	200 mg-día/20-23.6	Prevención PPT	Embarazo gemelar	OR: 0.8(0.5-1.2)
Klein ., Dinamarca/Austria, 72	Mic.	Vaginal	200 mg-día/20-23.6	Prevención PPT	Embarazo gemelar de alto riesgo	OR: 1.50 (0.26-8.64)
Romero, USA, 775	Mic.	Vaginal	90 mg-día, 100 mg-día, 200 mg-día/18-24	Prevención PPT	Cervicometría < 25 mm, PPT previo, malformación uterina	RR: 0.58 (0.42-0.80)
Dodd ., Australia, 8523	Mic., 17OHPG	Intramuscular, oral, vaginal	90-400 mg-día, 200-250 mg-semana/18-24	Prevención PPT	Cervicometría alterada, PPT previo, gemelar, amenaza de PPT	RR: 0.5 (0.33-0.55)
Conde, USA, 158,	Mic.	Vaginal	90 mg-día, 100 mg-día, 200 mg-día/18-24	Prevención PPT	Cervicometría < 25 mm, PPT previo, embarazo gemelar previo	RR: 0.47 (0.24-0.91)
Maher ., Arabia Saudita, 518	Mic., 17OHPG	Vaginal, intramuscular	90 mg-día, 250 mg-semana/14-18	Prog. vaginal vs intramuscular en prevención PPT	Antecedente PPT	OR: 0.58 (0.37-0.89)
Winer ., Francia, 105	17OHPG	Intramuscular	500 mg-semana/20	Prevención PPT	Cervicometría < 25mm	RR: 1.01 (0.66-1.55)
Heyborne, USA,443	17OHPG	Intramuscular	250 mg-semana/16-20	Prevención PPT	Mujeres obesas de acuerdo al IMC <sup>1</sup>	RR: 1.55 (0.83-2.89)
Brizot, Brasil, 380	Mic.	Vaginal	200 mg-día/18-21.6	Prevención PPT	Embarazo gemelar	OR:1.32 (0.24-2.37)

La mayoría de los estudios publicados, fueron evaluados con las listas de chequeo PRISMA y CONSORT ya mencionadas. La ruta más utilizada en ocho estudios fue la vaginal, seguida de la intramuscular en cuatro estudios y la oral en un estudio. Un estudio evaluó la progesterona vaginal versus la vía intramuscular, y una revisión sistemática incluyó las tres vías de administración. El tratamiento se inició entre las semanas 16 y 24, con un solo estudio que inició por debajo de este rango (14 semanas). La mayoría de los estudios mostró eficacia de la progesterona para prevención de parto pretérmino, dada por RR estadísticamente significativos, cuando se utilizó en embarazos únicos. Ningún estudio mostró efectividad en embarazos gemelares, además el RR mínimo encontrado fue de 0.2 y el máximo de 1.6.

A continuación se presenta los resultados de acuerdo a las indicaciones del tratamiento de progesterona según escenarios clínicos.

### **En pacientes embarazadas con factores de riesgo para parto pretérmino, ¿la progesterona, es efectiva para su prevención?**

La mayoría de los estudios analizados para responder esta pregunta aportan evidencia que soporta la afirmación de que el uso de progesterona en mujeres embarazadas con factores de riesgo para parto pre-término (PPT), entendidos como antecedente previo de PPT o cérvix corto, cuando se compara con placebo o ningún tratamiento, es efectivo para prevenir la aparición de PPT (26-33). Solo se encontró un ensayo clínico que mostró resultados que contradicen dicha afirmación (6). Por lo tanto es necesario tratar de 5 a 11 mujeres con progesterona para prevenir un caso de PPT (25, 27, 29-30).

Recomendación (Grado A, nivel de evidencia I): se recomienda el uso de progesterona en gestantes con los factores de riesgo mencionados, tratamiento que se iniciaría hacia la semana 20 de gestación, hasta la semana 36.6 o el momento del parto, pues es el período de tratamiento que se utiliza en todos los estudios. Respecto a la dosis a utilizar, los estudios que evalúan la progesterona intramuscular se han realizado con 250 mg semanales, mientras que en el caso de la vaginal, se ha encontrado efectividad con dosis tan bajas como 90 mg diarios (30); en el caso del uso por vía oral, se han utilizado dosis de 100 mg c/12 horas (25).

### **En pacientes embarazadas con factores de riesgo para parto pretérmino, cuando se compara progesterona versus cerclaje, ¿Existen diferencias significativas en la incidencia de parto pre término entre los dos tratamientos?**

En pacientes embarazadas con factores de riesgo para PPT, al comparar el tratamiento con progesterona versus cerclaje, todos los estudios encontrados concluyen que no existen diferencias significativas entre uno u otro manejo.

Recomendación (Grado A, nivel de evidencia I): Tanto el cerclaje como el uso de progesterona son efectivos para prevenir PPT; además la consideración uno u otro manejo se deja a criterio del médico tratante. En este sentido puede preferirse el uso de progesterona, justificado en los riesgos inherentes al cerclaje y el buen perfil de tolerancia del medicamento, más no por diferencias en el desenlace clínico de las pacientes (20-21, 34).

### **En pacientes embarazadas que requieren prevención de parto pretérmino, cuando se compara la progesterona micronizada versus caproato de 17-hidroxi-progesterona, ¿existen diferencias significativas en la disminución de la incidencia de PPT?**

En pacientes embarazadas que reciben tratamiento con progesterona para prevención de parto pre-término (PPT), cuando se compara la progesterona micronizada versus el caproato de 17-hidroxi-progesterona, se encuentra que todas las vías de administración (Oral, vaginal, intramuscular) son eficaces (25, 35), aunque un ensayo clínico que directamente comparó la progesterona vaginal versus la intramuscular, encontró que la primera es más efectiva (35). Por otra parte no se encontraron estudios que compararan la vía de administración oral, la intramuscular o la vaginal.

Recomendación (Grado A, nivel de evidencia I) teniendo en cuenta estos resultados, se podrían preferir las vías de administración vaginal u oral respecto a la intramuscular, debido a que la tolerancia, aceptabilidad y adherencia por parte de las pacientes al tratamiento serían mejores. Cabe destacar, que la vía vaginal se asocia a menor incidencia de efectos adversos (Fatiga, cefalea, somnolencia) respecto a la vía oral (29).

### **En pacientes embarazadas con cervicometría alterada, sin historia de parto pre-término, el uso de progesterona, comparada con placebo o ningún tratamiento, ¿tiene efecto en la prevención de parto pre-término?**

Cuando se analizan las pacientes con cervicometría alterada, sin historia de parto pre-término (PPT) que son tratadas con progesterona, se encuentra eficacia en la prevención del evento, además los estudios no muestran diferencias significativas entre este grupo y las pacientes con cervicometría alterada y antecedente de PPT que reciben el mismo manejo (19, 23, 29-30). Un estudio encontró, de hecho, que realizar tamizaje a toda embarazada con cervicometría entre la semana 18-24 y ofrecer tratamiento con progesterona si se encontraba una longitud menor de 15 mm, prevenía 248 nacimientos antes de la semana 34 por cada 100.000 mujeres tamizadas (19).

Recomendación (Grado A, nivel de evidencia I): Se recomienda que ante el hallazgo de una cervicometría alterada entre la semana 20 y 24 (<20 mm), aún si la paciente no tiene antecedentes de PPT, puede recomendarse el tratamiento con progesterona.

## En mujeres con embarazo múltiple, el uso de progesterona, comparada con placebo o ningún tratamiento, ¿tiene algún impacto en la prevención de parto pretérmino?

En mujeres con embarazo múltiple, en quienes el riesgo de parto pretérmino (PPT) aumenta, el uso de progesterona, comparada con placebo o ningún tratamiento, no ha mostrado hasta el momento ninguna efectividad para la prevención de PPT. Todos los estudios encontrados coinciden en que dicho manejo no disminuye la incidencia del evento y tampoco mejora el perfil de morbilidad de los recién nacidos, contrario a lo que ocurre en los embarazos únicos. Sin embargo, no es prudente dar conclusiones finales respecto a esto, de igual forma se requieren más estudios que corroboren lo documentado hasta el momento (31-32, 37-39).

Recomendación (Grado E, nivel de evidencia I): No se recomienda dar tratamiento con progesterona para prevenir parto pretérmino en embarazos múltiples.

## CONCLUSIÓN

El uso de progesterona en pacientes de alto riesgo (Cervicometría <20 mm y/o historia de parto pretérmino) es útil como prevención secundaria de parto pretérmino cuando se inicia en edades gestacionales entre las 20 y 24 semanas, en gestación única. Se debe plantear la realización de más ensayos clínicos y/o revisiones sistemáticas acerca de la evidencia de la utilidad de progesterona en embarazo gemelar.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES:

Todos los autores contribuyeron a la realización de la revisión estudio en los siguientes aspectos: concepción y diseño del trabajo, búsqueda de artículos de investigación, análisis e interpretación de la información encontrada, así como en la redacción y revisión del artículo publicado.

## REFERENCIAS

1. OMS. Objetivos de Desarrollo del Milenio. [Internet]. Disponible en: [http://www.who.int/topics/millennium\\_development\\_goals/es/](http://www.who.int/topics/millennium_development_goals/es/) Consultado: 19 de septiembre de 2015.
2. Wax, J., Cartin, A., Pinette, M. Biophysical and Biochemical Screening for the Risk of Preterm Labor. *Clin Lab Med.* 2010; (30):693-707

3. Simmons, L., Rubens, C., Darmstadt, G., Gravett, G. Preventing Preterm Birth and Neonatal Mortality: Exploring the Epidemiology, Causes, and Interventions. *Semin Perinatol.* 2010; 34:408-15
4. World Health Organization (WHO). Born to soon: The Global Action Report on Preterm Birth. 2012. [Internet] Disponible en: [http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm\\_birth\\_report/en/](http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/en/) [Consultado: 26 de agosto de 2015]
5. Tan, M., To, M. Recent advances in the prevention and management of preterm birth. *F1000Prime Reports.* 2015; (7):40
6. Winer, N., Bretelle, F., Senat, M., Bohec, C., Deurelle, P., Perrotin, F., et. al. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate does not prolong pregnancy or reduce the rate of preterm birth in women at high risk for preterm delivery and a short cervix: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212:485.e1-10.
7. World Health Organization (WHO). Preterm births per 100 births. 2010. [Internet] Disponible en: [http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/2010\\_pretermbirthsper100births.pdf](http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/2010_pretermbirthsper100births.pdf) (Consultado: 20 de mayo de 2016)
8. Clínica de la mujer. Guía de práctica clínica amenaza de parto pretérmino. 2014. [Internet] Disponible en [http://www.clinicadelamujer.com.co/files/parto\\_pretérmino.pdf](http://www.clinicadelamujer.com.co/files/parto_pretérmino.pdf) (Consultado: 27 de agosto de 2015)
9. Palencia, A. Parto prematuro. Sociedad Colombiana de Pediatría. [Internet] Disponible en: [https://scp.com.co/precop/precop\\_files/modulo\\_9\\_vin\\_4/Precop\\_9-4-B.pdf](https://scp.com.co/precop/precop_files/modulo_9_vin_4/Precop_9-4-B.pdf) (Consultado: 15 de septiembre de 2015)
10. Preterm Birth. March of Dimes Peristat. [Internet] Disponible en: <http://www.marchofdimes.org/Peristats> (Consultado: 15 de septiembre de 2015)
11. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Nacimientos 2013. [Internet] Disponible en <http://www.dane.gov.co/index.php/poblacion-y-demografia/nacimientos-y-defunciones/118-demograficas/estadisticas-vitales/4647-nacimientos-2013> (Consultado: 21 de mayo de 2016)
12. Andersen, H. Use of fetal fibronectin in women at risk for preterm delivery. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2000; 43(4):746-58
13. Goldenberg, R., Goepfert, A., Ramsey, P. Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192:S36-46.
14. Goldenberg, R., Culhane, J., Jams, J., Romero, R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008; 371:75-84.
15. López, J., Sánchez, H., Gutiérrez, M., Gámez, C. Fibronectina fetal y longitud cervical como predictores tempranos de parto pretérmino. *Ginecol Obstet Mex.* 2011; 79(6):337-43. [Internet] Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobs-mex/gom-2011/gom116b.pdf> (Consultado: 5 de septiembre de 2015)
16. Markham, K., Klebanoff, M. Prevention of Preterm Birth in Modern Obstetrics. *Clin Perinatol.* 2014; 41: 773-85
17. Manzanares, S., López, M., Redondo, P., Garrote, A., Molina, F., Carrillo, M., et. al. Amenaza de parto prematuro. Valor de la cervicometría y la fibronectina. Actualización Obstetricia y Ginecología. 2009. [Internet] Disponible en: [http://www.hvn.es/servicios\\_asistenciales/ginecologia\\_y\\_obstetricia/ficheros/07appvalordelacervicometriasmanzanares.pdf](http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/07appvalordelacervicometriasmanzanares.pdf) (Consultado: 26 de agosto de 2015)
18. Brown J., Thieman, G., Shad, D., Fleisher A., Bohlen, F. Transabdominal and transvaginal endosography: evaluation of the

- cervix and lower uterine segment in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 155:721-6.
19. Werner, E., Han, C., Pettker, C., Buhimschi, C., Copel, J., Funai E., et al. Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38:32-7
  20. Conde, A., Romero, R., Nicolaides, K., Chaiworapongsa, T., O'Brien, J., Cetingoz, E., et al. Vaginal progesterone vs cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208:42.e1-18.
  21. Alfirevic, Z., Owen, J., Carreras, E., Sharp, A., Szychowskis, J., Goya, M. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41:146-51.
  22. Hall, J. Fisiología femenina antes del embarazo y hormonas femeninas. En Hall, J., 12ª ed. Guyton y Hall. *Tratado de Fisiología médica.* España. Elsevier Saunders. 2011; 987-1002
  23. Norwitz, E., Caughey, A. Progesterone supplementation and the prevention of Preterm birth. *Rev Obstet Gynecol.* 2011; 4(2):60-72
  24. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Vaginal Micronized Progesterone Capsules for the Prevention of Miscarriage and Preterm Birth: A Review of the Clinical Evidence. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0071425/> (Consultado: 12 de septiembre de 2015)
  25. Rai, P., Rajaram, S., Goel, N., Ayalur, R., Agarwal, R., Mehta, S. Oral micronized progesterone for prevention of preterm birth. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2009; 104:40-3
  26. Ransom, C., Murtha, A. Progesterone for preterm birth prevention. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2012; 39:1-16
  27. Meis, P., Klebanoff, M., Thom E., Dombrowski, M., Sibai, B., Moawad, A., et al. Prevention of Recurrent Preterm Delivery by 17 Alpha-Hydroxyprogesterone Caproate. *N Engl J Med.* 2003; 348(24):2379-85
  28. Heyborne, K. Allshouse, A., Carey, C. Does 17-alpha hydroxyprogesterone caproate prevent recurrent preterm birth in obese women? *Am J Obstet Gynecol* 2015.
  29. Fonseca, E., Celik, E., Parra, M., Singh M., Nicolaides, K. Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix. *N Engl J Med* 2007; 357:462-9.
  30. Romero, R., Nicolaides, K., Conde, A., Tabor, A., O'Brien, J., Cetingoz, E., et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206:124.e1-19.
  31. Dodd, J., Jones, L., Flenady, V., Cincotta, R., Crowther, C. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD004947. DOI: 10.1002/14651858.CD004947.pub3.
  32. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of Vincenzo Berghella: Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:376-86.
  33. Prediction and prevention of preterm birth. Practice Bulletin No. 130. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012;120: 964-73.
  34. Keeler, S., Kiefer, D., Rochon, M., Quinones, J., Novitsky, A., Rust, O. A randomized trial of cerclage vs. 17 $\beta$  hydroxyprogesterone caproate for treatment of short cervix. *J. Perinat. Med.* 2009; 37:473-79
  35. Maher, M., Abdelaziz, A., Ellaithy, M., Bazeed, M. Prevention of preterm birth: a randomized trial of vaginal compared with intramuscular progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013; 92:215-22
  36. Hassan, S., Romero, R., Vidyadhari, D., Fusey, S., Baxter, J., Khandelwal, M., et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38:18-31
  37. Rode, L., Klein, K., Nicolaides, K., Krampl, E., Tabor, A. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38:272-80
  38. Klein, K., Rode, L., Nicolaides, K., Krampl, E., Tabor A. Vaginal micronized progesterone and risk of preterm delivery in high-risk twin pregnancies: secondary analysis of a placebo-controlled randomized trial and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38:281-87
  39. Brizot, M., Hernandez, W., Liao, A., Bittar, R., Francisco, R., Krebs, V., et al. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin gestations: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:82.e1-9
  40. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement. [Internet] Disponible en: <http://www.prisma-statement.org/> (Consultado: 20 de octubre de 2015)
  41. Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement. [Internet] Disponible en: <http://www.consort-statement.org/> (Consultado: 20 de octubre de 2015)
  42. Manterola, C., Zavando, D. Cómo interpretar los "Niveles de Evidencia" en los diferentes escenarios clínicos. *Rev. Chilena de Cirugía.* 2009; 61(6):582-95
  43. Canadian Task Force on Preventive Health Care. [Internet] Disponible en: <http://canadiantaskforce.ca/> (Consultado: 20 de mayo de 2016)