



MedUNAB
ISSN: 0123-7047
ISSN: 2382-4603
medunab@unab.edu.co
Universidad Autónoma de Bucaramanga
Colombia

Villamizar-Jiménez, María Alejandra; Wandurraga-Vargas,
Valentina; Vargas-Rey, Javier Enrique; Guarín-Serrano, Rocío
¿La progesterona natural micronizada previene el trabajo
de parto pretérmino?: Revisión sistemática de literatura
MedUNAB, vol. 25, núm. 1, 2022, -Julio, pp. 31-41
Universidad Autónoma de Bucaramanga
Santander, Colombia

DOI: <https://doi.org/10.29375/01237047.3948>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=71971823002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto



REVISTA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD



Vol. 25(1): 31-41, abril - julio 2022
i-ISSN 0123-7047
e-ISSN 2382-4603

Revisión sistemática

¿La progesterona natural micronizada previene el trabajo de parto pretérmino?: Revisión sistemática de literatura

Does Natural Micronized Progesterone Prevent Preterm Labor?: Systematic Literature Review

A progesterona natural micronizada previne o trabalho de parto prematuro?: Revisão sistemática da literatura

**María Alejandra Villamizar-Jiménez, Est.¹ , Valentina Wandurraga-Vargas, Est.¹ ,
Javier Enrique Vargas-Rey, Est.¹ , Rocío Guarín-Serrano, MD., Esp., Mg.² **

1. Estudiante de Medicina. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Floridablanca, Santander, Colombia.
2. Médico, Especialista en Ginecología, Magíster en Sexología, Docente Programa Medicina. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Floridablanca, Santander, Colombia.

Correspondencia. María Alejandra Villamizar Jiménez. Dirección: Circunvalar 25 #147 - 295 Monticello. Código postal: 681004. Floridablanca, Santander, Colombia. **Email:** mvillamizar313@unab.edu.co

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO:

Artículo recibido: 15 de julio de 2020

Artículo aceptado: 07 de marzo de 2022

DOI: <https://doi.org/10.29375/01237047.3948>

Cómo citar. Villamizar-Jiménez MA, Wandurraga-Vargas V, Vargas-Rey JE, Guarín-Serrano R. ¿La progesterona natural micronizada previene el trabajo de parto pretérmino?: Revisión sistemática de literatura. MedUNAB [Internet]. 2022;25(1):31-41. doi: <https://doi.org/10.29375/01237047.3948>



RESUMEN

Introducción. La progesterona es una hormona que favorece el mantenimiento del embarazo, es la protagonista de la fisiopatología del trabajo de parto pretérmino. De esta manera, se propone realizar una revisión sistemática que permita demostrar la utilidad de la progesterona natural micronizada en la mitigación de los efectos deletéreos del trabajo de parto pretérmino. **Metodología.** Revisión sistemática en la que se utilizaron los términos “MeSH” y “No – MeSH”. Se empleó el programa “Publish or Perish” y bases de datos como: Medline, PubMed, Embase, Clinical Key, Cochrane Library, Scopus y Google Scholar. Se incluyeron artículos de revisión, meta-análisis, artículos originales (publicaciones preliminares o completas), resúmenes de

congresos, seminarios publicados, libros de texto, protocolos hospitalarios regionales y consensos nacionales, en donde cada autor evaluó individualmente cada artículo y aplicó la herramienta CASPE. **Resultados.** En la literatura no es posible encontrar pautas concisas internacionales sobre el uso de la progesterona micronizada frente a la amenaza de trabajo de parto pretérmino (TPP). En general, para la mitigación del trabajo de parto, según lo analizado por los autores, se recomienda usar progesterona natural micronizada en cápsulas de 100 a 400 mg/día vía oral o 100 a 200 mg cada 12 a 24 horas vía vaginal. Desde la semana 16 hasta la semana 36 de gestación por vía oral y desde la semana 24 a 34 de gestación por vía vaginal. **Discusión.** El uso de la progesterona micronizada ha demostrado mitigar complicaciones posteriores al trabajo de parto pretérmino, sin embargo, no hay consenso sobre la dosificación y las vías de administración. Sumado a lo anterior, los estudios analizados pueden contener sesgos, por lo que se deja a elección del clínico el uso este medicamento. **Conclusiones.** La progesterona natural micronizada podría ser empleada para mitigar el trabajo de parto pretérmino según los artículos analizados por los autores a lo largo de la revisión. Sin embargo, se necesitan más estudios para legitimar dicha hipótesis.

Palabras clave:

Progesterona; Trabajo de Parto Prematuro; Revisión Sistemática; Embarazo Gemelar; Caproato de 17 alfa-Hidroxiprogesterona.

ABSTRACT

Introduction. Progesterone is a hormone that favors maintaining pregnancy. It is the protagonist of the physiopathology of preterm labor. In this sense, a systematic review is proposed to demonstrate the usefulness of natural micronized progesterone in mitigating the harmful effects of preterm labor. **Methodology.** A systematic review in which the terms “MeSH” and “No – MeSH” were used. The “Publish or Perish” program was used, as well as databases, such as: Medline, PubMed, Embase, Clinical Key, Cochrane Library, Scopus, and Google Scholar. Review and meta-analysis articles, original articles (preliminary or complete publications), congress summaries, published seminars, textbooks, regional hospital protocols and national consensuses were included, in which each author individually assessed each article and applied the CASPE tool. **Results.** It was not possible to find concise international guidelines on using micronized progesterone for the threat of preterm labor (PTL) in literature. According to what the authors analyzed, for the mitigation of labor it is generally recommended the use of natural micronized progesterone in 100 to 400 mg/day capsules orally or 100 to 200 mg every 12 to 24 hours through the vagina. From week 16 to week 36 of pregnancy orally and from week 24 to 34 through the vagina. **Discussion.** Using micronized progesterone has demonstrated mitigating complications subsequent to preterm labor. However, there is no consensus on dosage and routes of administration. Added to the above, the analyzed studies may contain biases, reason why using this medication is left to the physician’s discretion. **Conclusions.** Natural micronized progesterone can be used to mitigate preterm labor according to the articles the authors analyzed throughout the review. However, more studies are needed to validate this hypothesis.

Keywords:

Progesterone; Obstetric Labor, Premature; Systematic Review; Pregnancy, Twin; 17 alpha-Hydroxyprogesterone Caproate.

RESUMO

Introdução. A progesterona é um hormônio que favorece a manutenção da gravidez, é a protagonista da fisiopatologia do parto prematuro. Dessa forma, propõe-se a realização de uma revisão sistemática que permita demonstrar a utilidade da progesterona natural micronizada na mitigação dos efeitos deletérios do trabalho de parto prematuro. **Metodologia.** Revisão sistemática em que foram utilizados os termos “MeSH” e “Não-MeSH”. Foram utilizados o programa “Publish or Perish” e bases de dados como: Medline, PubMed, Embase, Clinical Key, Cochrane Library, Scopus e Google Scholar. Foram incluídos artigos de revisão, meta-análises, artigos originais (publicações preliminares ou completas), resumos de congressos, seminários publicados, livros didáticos, protocolos hospitalares regionais e consensos nacionais, onde cada autor avaliou individualmente cada artigo e aplicou a

ferramenta CASPE. **Resultados.** Não é possível encontrar na literatura diretrizes internacionais concisas sobre o uso de progesterona micronizada diante da ameaça de trabalho de parto prematuro (TPP). Em geral, para a mitigação do trabalho de parto, conforme analisado pelos autores, recomenda-se o uso de progesterona natural micronizada em cápsulas de 100 a 400mg/dia por via oral ou 100 a 200mg a cada 12 a 24 horas por via vaginal. Da 16^a à 36^a semana de gestação por via oral e da 24^a à 34^a semana de gestação por via vaginal. **Discussão.** O uso de progesterona micronizada demonstrou mitigar as complicações após o trabalho de parto prematuro, no entanto, não há consenso sobre a dosagem e as vias de administração. Além do exposto, os estudos analisados podem conter vieses, pelo que cabe ao médico escolher o uso deste medicamento. **Conclusões.** A progesterona natural micronizada poderia ser utilizada para mitigar o trabalho de parto prematuro de acordo com os artigos analisados pelos autores ao longo da revisão. No entanto, mais estudos são necessários para legitimar essa hipótese.

Palavras-chave:

Progesterona; Trabalho de Parto Prematuro; Revisão Sistemática; Gravidez de Gêmeos; Caproato de 17 alfa-Hidroxiprogesterona.

Introducción

La progesterona es una hormona esteroidea que cumple un papel fundamental en la preservación del embarazo. Es producida por el cuerpo lúteo (CL), las glándulas adrenales, el hígado y la placenta. Esta última inicia su producción entre las semanas 7 y 9 de la gestación, con niveles sostenidos hasta el momento del parto. Por ello, una disminución en su concentración podría generar trabajo de parto pretérmino (TPP) (1,2).

El TPP por su definición, es todo trabajo de parto que se da entre las semanas 20 y la 36.6 de gestación (3). En Colombia, entre los años 2000 y 2014 se ha incrementado la prevalencia del TPP, durante este último año la prevalencia ha sido del 14.5%. Asimismo, el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), con cifras de entre el año 2018 y el 31 de octubre del 2019, reporta una tasa del 20.5%, lo que representa, aproximadamente, más de 100,000 recién nacidos prematuros cada año (4,5).

Es crucial identificar con certeza a aquellas mujeres que desarrollarán un TPP, sin embargo, esto presenta muchas dificultades. Del total de gestantes que lo desarrollan el 30% resuelven de manera espontánea, mientras que un 50% concluyen en un parto pretérmino (5).

Con controversia ha sido documentado el uso de la progesterona en el campo obstétrico. Además, es evidente la falencia en la Guía de Práctica Clínica colombiana de recomendaciones para el manejo, en los diferentes niveles de atención, del TPP. Es en este aspecto que radica la importancia del abordaje del tema expuesto, que se realiza con el fin de aportar pautas concisas y actualizadas, y considera fundamental que, tanto en el ejercicio de la medicina general como especializada (Obstetricia), sea ampliamente conocido el uso de la

progesterona natural micronizada. Así, de ser posible, se manejará de manera temprana y se reducirá al mínimo la probabilidad de que una complicación asociada surja. Esto garantiza una atención médica de adecuada calidad.

Considerando lo anterior se propone realizar una revisión sistemática que permita demostrar la utilidad de la progesterona natural micronizada en la mitigación de los efectos deletéreos del trabajo de parto pretérmino.

Metodología

Diseño del estudio

Corresponde a una revisión sistemática de la literatura en el que se usó el programa “Publish or Perish”, en la cual se incluyeron bases de datos tales como: Medline, PubMed, Embase, Clinical Key, Cochrane Library, Scopus, Google Scholar y se empleó información publicada en guías de práctica clínica por entidades territoriales como: El ministerio de Salud de Colombia, el DANE y el consenso de la Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología y Medicina Materno Fetal. Se incluyeron revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados doble ciego, artículos originales (publicaciones preliminares o completas), resúmenes de congresos, seminarios publicados, libros de texto y protocolos hospitalarios, incorporando literatura en inglés y español. Se tuvieron en cuenta artículos publicados en los últimos 20 años.

Población

Se incluyeron artículos que abarcan grupo etario de más de 18 años. Gestantes con feto único vivo o embarazo gemelar vivo con TPP, población en edades gestacionales comprendidas desde entre la semana 20.0 hasta la

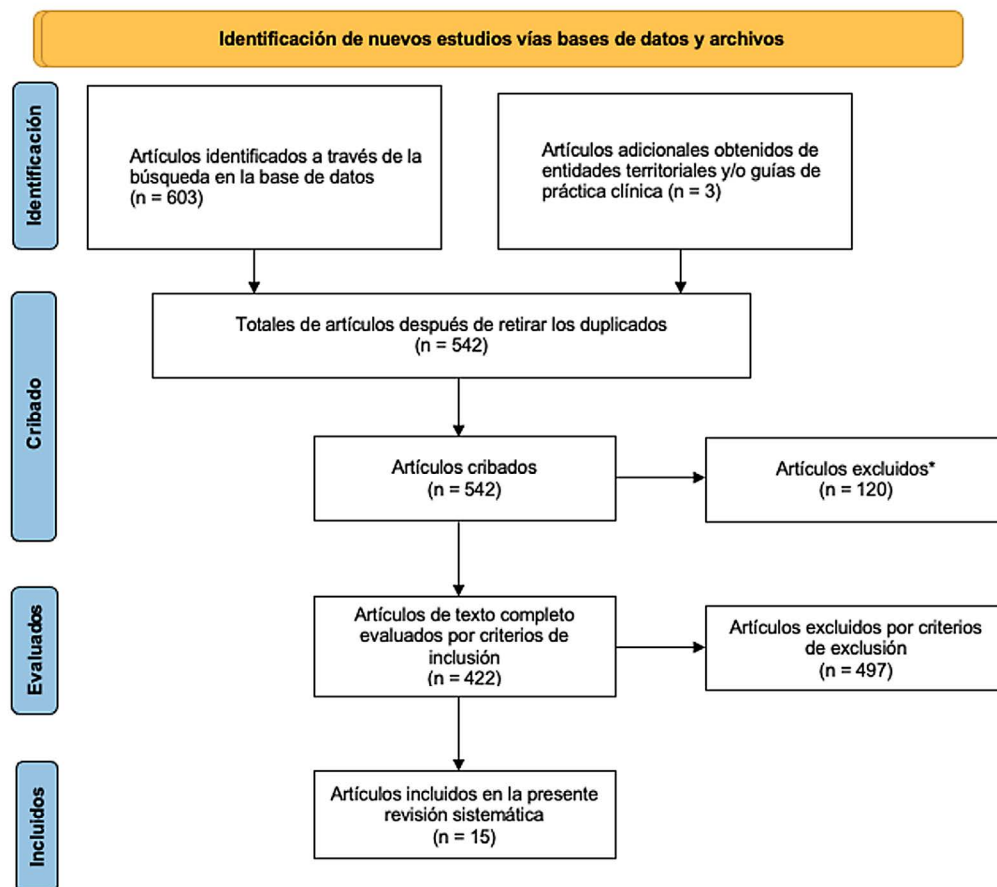
semana 36.6, con o sin ruptura prematura de membranas, con cérvix corto diagnosticado mediante cervicometría de valores entre 10 a 20 mm, que recibieron tratamiento con Progesterona Natural Micronizada (PNM) independientemente de la vía de administración, con o sin antecedente de TPP y parto prematuro, así como pacientes con amenaza de trabajo de parto prematuro (que pudieron haber recibido tocolíticos) que desarrollaron trabajo de parto pretérmino.

Se excluyeron artículos y población tratada con progesterona natural micronizada en mujeres postmenopáusicas, gestantes con placenta previa, ensayos clínicos realizados en animales, fertilizaciones in vitro (transferencia de embrión), mujeres infértiles, no gestantes con insuficiencia del cuerpo lúteo y opiniones de expertos que al momento de aplicar el CASPE (Critical Appraisal Skills Programme español) evidenciaban baja validez interna.

Fases de recolección y producción de resultados

En una primera fase se recurrió a la plataforma “Rayyan QCRI”, empleando términos “MeSH”, tales como: “*progesterone*”, “*preterm labor*”, “*pregnancy*”, “*progesterone micronized*” y “No MeSH”, tales como: “*parturition*”, “*prematurity*”, “*Vaginal progesterone*”, “*prevention*”. Cada autor incluyó los artículos que preseleccionó y consideró pertinentes por el título, el resumen y la mención de las palabras clave.

La segunda fase consistió en leer de forma individual los artículos seleccionados aplicando los criterios de inclusión y exclusión, los artículos escogidos se sometieron a la herramienta de lectura clínica CASPE para revisión sistemática, metaanálisis, revisión de tema, estado del arte, protocolo o ensayo clínico y evaluación de la calidad de la validez interna. Se realizó un flujograma según PRISMA STATEMENT (6) (Figura 1).



*Artículos excluidos ante imposibilidad del autor para acceder al artículo original texto completo

Figura 1. Flujograma adaptado por los autores según PRISMA STATEMENT

Fuente: flujograma modificado y adaptado por los autores, basándose en el PRISMA STATEMENT (6)

En la tercera fase se analizaron los artículos para así llegar a un consenso de aceptabilidad de cada uno y evaluar el uso de la progesterona natural micronizada (PNM) en TPP.

Solo los cinco autores del presente artículo intervinieron de manera activa en las presentes fases.

Resultados

Los autores graficaron a manera de tablas las indicaciones y dosis de PNM vía vaginal y oral junto con los resultados de los diversos estudios recolectados durante la búsqueda (Tabla 1–3).

Tabla 1. Indicaciones obstétricas para el uso de Progesterona Natural Micronizada

Paciente asintomática con hallazgo de longitud cervical <25 mm medido por ecografía transvaginal en embarazos menores a 25 semanas.

Pacientes con cerclaje o pesario.

Pacientes que entre la semana 16 y la 24 que presenten actividad uterina y/o cambios cervicales sin causa alguna y cuya actividad uterina se controle con uteroinhibidores, ya sea con antagonistas de calcio o con Indometacina

Pacientes con embarazo de alto riesgo: embarazo gemelar y evidencia de cervicometría transvaginal <25 mm durante el segundo trimestre, malformaciones uterinas, antecedentes de TPP espontáneo no iatrogénico, pacientes con malformaciones uterinas e incompetencia cervical.

Convenciones: TPP: Trabajo de Parto Pretérmino

Fuente: elaborada por los autores según la literatura encontrada en la presente revisión (16,18,23)

Tabla 2. Recomendaciones de dosis PNM según presentación en TPP

| Progesterona micronizada vía oral | Progesterona micronizada vía vaginal |
|--|--|
| Pacientes con antecedente de TPP se recomiendan cápsulas de PNM 200 mg cada 12 horas entre la semana 18 y la 36 de gestación, o 200 mg cada 24 horas | Para profilaxis en embarazadas de alto riesgo y con antecedentes de TPP se recomiendan dosis de PNM 100 mg cada 24 horas desde la semana 24 hasta la 34 semana de gestación. |
| Pacientes con TPP instaurado entre las semanas 16 y 24 de gestación, sin antecedentes de TPP se aconsejan dosis de PNM 100 mg cada 12 horas, 200 mg cada 24 horas o 400 mg cada 24 horas | Pacientes con cuello corto < 25 mm, PNM 200 mg cada 24 horas, desde la semana 24 hasta la 34 semana de gestación. |

Convenciones: PNM: Progesterona Natural Micronizada, TPP: Trabajo de Parto Pretérmino

Fuente: elaborada por los autores según la literatura encontrada en la presente revisión (14,16–24)

Tabla 3. Frecuencia de uso de la aplicación según el nivel formativo

| AUTORES/ AÑO | PAÍS | TIPO DE ESTUDIO | MUESTRA | RESULTADOS | CASPE |
|-------------------------------|------------------------------------|---|---|--|-------|
| Hassan S, et al. 2011 (14) | Estados Unidos de América | Ensayo clínico fase 3 aleatorizado, multicéntrico, doble ciego con placebo | N= 465 236 recibieron PGV Prochieve ® 8% y 229 placebo N=235. Se analizaron por intención a tratar | Las mujeres asignadas a recibir PGV tuvieron una menor tasa de nacimien- tos prematuros antes de las 33 semanas de gestación que aquellas asignadas a placebo (8.9% (n = 21) frente a 16.1% (n = 36); riesgo relativo (RR), 0.55; IC del 95 %, 0.33–0.92; P = 0.02). | 6/7 |

| | | | | | |
|-----------------------------|----------------------------|---|---|--|-------|
| Dodd J, et al. 2013 (15) | Australia | Revisión sistemática | Pacientes con antecedente de parto prematuro espontáneo (incluyendo rotura prematura de membranas antes del trabajo de parto), embarazo múltiple, ultrasonido que identificó longitud cervical corta, prueba de fibronectina fetal, amenaza de trabajo de parto prematuro (donde un medicamento tocolítico ha sido administrado) y cualquier otra razón que se considere que aumenta el riesgo de parto prematuro nacimiento. | En pacientes con antecedente de TPP y en pacientes con cérvix corto, diagnosticado mediante cervicometría, se evidenció que la PNM de 100 mg y 200 mg, vía vaginal, administrada cada 12 y 24 horas (entre las semanas 20 y 37 de gestación), 400 mg cada 24 horas de POM e inyecciones mensuales intramusculares de 250 mg - 500 mg de 17 alfa -Hidroxi-progesterona (administrada desde la semana 16 – 20 de gestación hasta semana 34 de gestación) disminuyó el riesgo de trabajo de parto pretérmino antes de las 34 semanas en presentación, sin diferencia estadística según la presentación de la progesterona. | 7/7 |
| Fonseca B, et al. 2007 (16) | Londres, Reino Unido | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo control | 250 mujeres con embarazos únicos o múltiples intervenidas con cápsulas de 200 mg de PNM en las noches cada 24 horas desde la semana 24 hasta la semana 33.6 de gestación. | Los partos espontáneos antes de la semana 34 de gestación fueron menos frecuentes en el grupo de progesterona que en el grupo placebo (19.2% vs. 34.4%; riesgo relativo, 0.56; 95% intervalo de confianza [CI], 0.36 a 0.86). Entre las mujeres sin antecedente de parto pretérmino, la incidencia del mismo fue significativamente más alta en el grupo placebo vs progesterona (34 de 109 [31.2%] vs. 20 de 112 [17.9%] riesgo relativo, 0.57; 95% CI, 0.35 a 0.93; p=0.03) En el grupo de mujeres con embarazos únicos la incidencia de parto pretérmino fue significativamente más alta en el grupo placebo vs el grupo progesterona (36 of 112 [32.1%] vs. 20 de 114 [17.5%]; riesgo relativo, 0.54; 95% CI, 0.34 to 0.88; p=0.02). | 10/11 |
| Cetingoz, et al. 2010 (17) | Üsküdar, Estambul, Turquía | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo control | Grupo inicial: 170 mujeres con embarazo de alto riesgo manejadas con PV de 100 mg cada noche desde la semana 24 hasta la semana 34 de gestación. | Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de trabajos de parto pretérmino entre los grupos de progesterona y el grupo placebo 45.7 vs. 25%; p < 0.05). Más mujeres dieron a luz antes de la semana 37 en el grupo placebo 57.2% que en el grupo de progesterona (40%; p < 0.05). La administración de progesterona redujo el parto pretérmino antes de la semana 34 de gestación. La diferencia entre el grupo placebo y progesterona fue estadísticamente significativa 24.3 vs. 8.8%; p < 0.05). | 6/6 |

| | | | | | |
|-------------------------------|---|---|--|--|------|
| Rai P et al. 2008 (18) | Delhi, India | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo control | <p>Grupo experimental: POM 100 mg dos veces al día (n = 74)</p> <p>Grupo control: Placebo vía oral dos veces al día (n = 74)</p> <p>Se pidió a cada paciente que se presentara cada 2 semanas para recibir otras 28 cápsulas de POM o placebo. Este régimen se continuó en ambos grupos hasta las 36 semanas o el parto, lo que ocurriera primero.</p> | <p>El número de mujeres que tuvieron un parto prematuro fue menor en el grupo experimental en comparación con el grupo de control (29 vs. 44 mujeres, p = 0.002).</p> <p>La edad gestacional media al momento del parto fue mayor en el grupo experimental en comparación con el grupo control (36.1 ± 2.66 vs 34.0 ± 3.25 semanas, p = 0.001).</p> <p>POM previene el parto prematuro entre las 28 y 31 semanas más 6 días (RR 0.20; IC del 95%, 0.05 a 0.73).</p> <p>En comparación con partos anteriores, el embarazo índice se prolongó en 14.68 ± 3.53 semanas en el grupo POM en comparación con 12.23 ± 3.17 semanas en el grupo control (p = 0.001).</p> | 7/11 |
| Choudhary M, et al. 2013 (23) | Delhi, India | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo control | <p>Grupo experimental: POM 200 mg dos veces al día por 7 días (n = 43)</p> <p>Grupo control: Placebo por 7 días (n = 42)</p> <p>Manejo adicional: ambos grupos recibieron terapia de hidratación intravenosa (500 ml de solución de Ringer lactato intravenoso), betametasona (12 mg por vía intramuscular, seguida de otros 12 mg después de 24 horas) y tocolisis con nifedipino (dosis inicial de 20 mg, seguida de 10–20 mg cada 4-6 horas).</p> | <p>La gráfica de Kaplan-Meier representó significativamente más mujeres sin parto en el grupo experimental en cada punto de tiempo específico hasta el parto (p = 0.014; rango logarítmico $\chi^2 = 6.06$).</p> <p>La edad gestacional media al momento del parto fue mayor en el grupo experimental (p = 0.07).</p> <p>En el grupo experimental la mayoría de los pacientes dieron a luz a las 37 semanas o más semanas [28(62%)], mientras que la mayoría de los pacientes del grupo control dieron a luz a las 34-36 semanas [17 (38%)] (p = 0.01).</p> <p>Menos partos prematuros en el grupo experimental que en el grupo control (p = 0.03).</p> | 7/11 |
| Melanie M, et al. 2011 (24) | Dayton, Ohio, Estados Unidos de América | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo control, de un solo centro | <p>El grupo experimental (n=18) tomó 400 mg de POM cada 24 horas y el grupo de control (n = 13) tomó dos cápsulas de placebo idénticas con misma dosificación.</p> | <p>Las edades gestacionales de ambos grupos no fueron estadísticamente diferentes (media = 17.7 ± 2.1 en el grupo POM [n = 17] y media = 18.5 ± 2.5 en el grupo placebo [n = 13]; p = 0.3)</p> <p>La prolongación de trabajo de parto en el grupo de POM (media = 37.0 ± 2.7 semanas) en comparación con el grupo de placebo (media = 35.9 ± 3.8 semanas; p = 0.3) no fue estadísticamente diferente.</p> <p>La tasa de parto prematuro espontáneo recurrente en el grupo POM (26.3% [5/19]) vs. placebo (57.1% [8/14]) no logró la significancia estadística (p = 0.15).</p> | 8/11 |

Convenciones: PNM: Progesterona Natural Micronizada, TPP: Trabajo de Parto Pretérmino, POM: Progesterona Oral Micronizada, PV: Progesterona Vaginal, PGV: Progesterona Gel Vaginal

Fuente: elaborada por los autores según la literatura encontrada en la presente revisión (14-18,23,24)

Discusión

Acción de la progesterona en el embarazo

A la P4 en el miometrio se le atribuye la supresión de su contractilidad (quiescencia uterina) porque trunca la producción de citoquinas proinflamatorias (7). In vitro, la P4 posee una acción inhibitoria directa sobre los receptores de oxitocina, mediada por un metabolito de la hormona 5 beta dihidroprogesterona. Esta acción suprime la producción de inositol fosfato, la cual es inducida por la oxitocina y la movilización de calcio (8). La P4 también tiene la capacidad de regular la inflamación local y sistémica en los leucocitos circulantes en la sangre periférica. Al disminuir la producción de estas citoquinas reduce la diferenciación y proliferación de los linfocitos T-helper además de bloquear la citólisis de las células natural killer, simultáneamente previene la apoptosis de células gracias a la expresión de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) disminuyendo el riesgo de ruptura prematura de membranas (9).

El TPP se relaciona con mayor morbilidad fetal y puede afectar al recién nacido durante toda su vida por alteraciones visuales, cognitivas, conductuales, económicas y sociales que repercuten incluso en la adultez y aumentan la probabilidad de padecer enfermedades crónicas como hipertensión, diabetes mellitus, condiciones metabólicas diversas e incluso depresión (10). Dentro de las causas principales de TPP se encuentran la ruptura prematura de membranas (entre un 20% y un 30%), inflamaciones o infecciones intra amnióticas (entre un 20% y un 25%) y, de ellos, entre el 25% y el 30% de los casos no tienen explicación (espontánea). De las muertes neonatales, el 28% están relacionadas con la prematuridad y, en gestaciones menores de 32 semanas, el 40% de estas muertes son atribuidas al nacimiento prematuro. La prematuridad se asocia con diferentes tipos de problemas para el recién nacido, tales como el síndrome de dificultad respiratoria neonatal, displasia broncopulmonar, sepsis, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, pérdida de la audición, retinopatía del prematuro, entre otros. Esta condición tiene consecuencias significativas que tienen gran impacto social y económico para los sistemas de salud (11).

Farmacología de la Progesterona Natural Micronizada

La PNM proviene de la soja y las raíces del ñame mexicano, debe ser sometida a la micronización (pulverización por colisión sobre el material), un proceso que disminuye el tamaño de la partícula y mejora el aumento de la vida media para así incrementar su biodisponibilidad en un 25%

(12). La eficacia no se ve afectada por su metabolismo de primer paso y se ha visto que el consumo de progesterona con alimentos grasos aumenta al doble su absorción. La absorción máxima de este medicamento en cápsulas vía oral es de 1 a 4 horas, mientras que, por vía vaginal, es de 4 horas (13).

Utilidad de la Progesterona Natural Micronizada (PNM) en la prevención del Trabajo de Parto Pretérmino (TPP)

La administración de PNM entre las 20-30 semanas de gestación, disminuye el riesgo de TPP en el 36% de embarazos con diagnóstico de cérvix corto, que se define como una longitud cervical < 20 mm en ecografías transvaginales (realizadas entre las 16 a 28 semanas de gestación) en pacientes sin antecedentes de TPP, o una longitud cervical < 25 mm en pacientes con antecedentes de TPP. Su uso disminuyó la mortalidad perinatal en un 55% (4,14-15). Referente al cérvix corto, la PNM vía vaginal evitó el TPP antes de las 34 semanas, a diferencia del grupo placebo (RR= 0.56; [IC] del 95%, 0.36 a 0.86) y de otro estudio en donde se empleó PNM gel vaginal y en el cual las pacientes tratadas tuvieron una menor tasa de parto pretérmino, sin embargo, esta presentación no se encuentra disponible en Colombia, así como los supositorios vaginales (16).

El uso de PNM vía vaginal de manera profiláctica, en mujeres con embarazo de alto riesgo: embarazo gemelar, malformaciones uterinas, antecedentes de trabajo de parto pretérmino vs. placebo, evidenció un aumento de TPP en el grupo placebo (57.2%), a comparación del grupo de progesterona (40%) (p=0.05) (17). Sumado a esto, Fonseca et al. (16) realizaron un estudio con embarazadas de alto riesgo definidas como: pacientes con malformaciones uterinas, antecedentes de trabajo de parto pretérmino e incompetencia cervical en el que se encontró una reducción en la frecuencia de las contracciones uterinas y la tasa de TPP con el uso de PNM vía vaginal profiláctica. Rai et al. (18) realizaron un estudio en mujeres embarazadas con antecedente de al menos un trabajo de parto pretérmino y compararon el uso de PNM vía oral vs. placebo en gestaciones de entre 28 y 31.6 semanas, donde la edad promedio al momento del parto fue mayor en el grupo de PNM vía oral (36.1 vs. 34.0 semanas, p=0.001) y, además, hubo una reducción significativa en el número de nacimientos prematuros en el grupo de PNM (RR 0.20; IC del 95%, 0.05-0.73, p= 0.001). Asimismo, estudios in vitro han demostrado que la PNM aumenta la actividad de la indometacina y nifedipino, potenciando la efectividad de la terapia tocolítica lo que permite realizar maduración pulmonar y disminuir las complicaciones del TPP en neonatos (19). Por último, se ha evidenciado que el uso

de PNM vía oral de 200 mg dos veces al día se asoció con parto desde la semana 37 y más (20); sin embargo, no fue estadísticamente significativa ante la prevención y prolongación de la gestación del grupo control vs. placebo cuando se empleó PNM vía oral de 400 mg 1 vez al día (21).

Vía y modo de administración de Progesterona Natural Micronizada para prevención del Trabajo de Parto Pretérmino

Presentaciones disponibles: Supositorios vaginales de 100 mg, 200 mg y 400 mg, Gel vaginal de 90 mg, no disponibles en Colombia y cápsulas orales de 100 mg, 200 mg y 400 mg que sí están disponibles (22,23).

Modo de administración: para administrar el supositorio vaginal lávese las manos antes y después de la administración. Sentada o recostada con una de las rodillas flexionada, insertar suavemente la cápsula dentro del canal vaginal. Para administrar el gel vaginal lávese las manos antes y después de la administración. Sentada o recostada con una de las rodillas flexionada, inserte suavemente el gel en el canal vaginal usando el aplicador provisto. Para

la administración de la cápsula oral se recomienda tomar con agua y evitar acompañarla con alimentos (22,23).

Utilidad de la Progesterona Natural Micronizada (PNM) en la disminución de complicaciones neonatales

El tratamiento con PNM disminuyó la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria neonatal, hubo disminución tanto de la morbilidad neonatal (de un 26%) como del riesgo de bajo peso al nacer (en el 8% de embarazos), con un peso fetal < 2,500 gr y, cuya menor tasa de peso en recién nacidos era de <1,500 g. (14,19,24).

Limitaciones del estudio

En la presente revisión sistemática se incluyeron artículos con números poblacionales significativamente bajos, por este motivo se ve afectado el nivel de validez interna. Asimismo, las fechas de publicación incluyen artículos de hace 10 años y/o más aproximadamente. En cuanto a las variables estudiadas, no se incluyeron los efectos adversos en las madres ni en los neonatos, lo que representa una limitación en las conclusiones obtenidas y su extrapolación (Tabla 4).

Tabla 4. Limitaciones de los artículos analizados

| Título del artículo | Limitaciones |
|--|---|
| Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (14). | El estudio no fue encaminado para detectar diferencias en el resultado según estratos de riesgo (presencia o ausencia de antecedentes parto prematuro). |
| Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews. (15). | No se pudo concluir el papel de la PNM para la prevención del TPP en embarazo múltiple. |
| Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix (16). | La población de embarazos gemelares incluida no fue significativa. |
| Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial (17). | Precario número poblacional. |
| Oral micronized progesterone for prevention of preterm birth (18). | La población empleada sólo se limitó a un centro hospitalario. |
| Maintenance tocolysis with oral micronized progesterone for prevention of preterm birth after arrested preterm labor (23). | |
| A Randomized Trial of Micronized Progesterone for the Prevention of Recurrent Preterm Birth (24). | Fue precario el número poblacional, el número de sujetos asignados al azar a los dos grupos no fue igual (19 en el grupo de MP versus 14 en el grupo de placebo). |

Convenciones: PNM: Progesterona Natural Micronizada, TPP: Trabajo de Parto Pretérmino

Fuente: elaborada por los autores según la literatura encontrada en la presente revisión (14–18,23,24)

Conclusiones

Como se expuso de manera previa, en la literatura no es posible encontrar pautas concisas e internacionalizadas sobre el uso de la progesterona micronizada frente a la amenaza de TPP, lo que controvierte su evidencia. Para la mitigación del TPP, según lo analizado por los autores del presente estudio, se recomienda el uso de la progesterona micronizada en gestantes de alto riesgo: PNM cápsulas de 100 mg vía oral cada 24 horas desde la semana 24 hasta la semana 34 de gestación.

Para pacientes con antecedentes de TPP, se recomienda el uso de PNM en cápsulas de 200 mg vía oral cada 12 horas, o 200 mg cada 24 horas desde la semana 18 hasta las 36 semanas de gestación, o vía vaginal de 100 mg cada 24 horas desde la semana 24 hasta la semana 34 de gestación.

En embarazadas sin antecedente de TPP y finalmente, con TPP instaurado, se indican cápsulas de PNM 100 mg vía oral cada 12 horas o cápsulas de entre 200 mg y 400 mg vía oral cada 24 horas.

Esta evidencia podría ser usada como punto de partida para una mejoría del abordaje clínico en pacientes que pudiesen llegar a presentar TPP, se podría lograr un manejo temprano y, lo más importante, su prevención. Es fundamental la individualización de cada caso asociado a preferencias médicas y herramientas disponibles en cada centro de salud.

Referencias

1. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and Paracrine Regulation of Birth at Term and Preterm. *Endocrine Reviews* [Internet]. 2000;21(5):514-550. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv.21.5.0407>
2. Brown AG, Leite RS, Strauss JF. Mechanisms Underlying “Functional” Progesterone Withdrawal at Parturition. *Ann New York Acad Sci* [Internet]. 2004;1034(1):36-49. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1335.004>
3. Ríos L, Nova N. Guía de manejo de Trabajo de Parto Pretérmino en el Hospital Local del Norte – E.S.E ISABU, 2018.
4. World Health Organization (WHO). Global Preterm Birth Estimates [Internet]. WHO; 2018. Recuperado a partir de: <https://ptb.srhr.org/>
5. Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETES. Guías de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio [Internet]. 2013;Guías11-15. Recuperado a partir de: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/Gu%C3%ADa.completa.Embarazo.Parto.2013.pdf>
6. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies that Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* [Internet]. 2009;62(7):e1–34. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
7. Shah NM, Lai PF, Imami N, Johnson MR. Progesterone-Related Immune Modulation of Pregnancy and Labor. *Front. Endocrinol* [Internet]. 2019;10. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00198>
8. Grazzini E, Guillon G, Mouillac B, Zingg HH. Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesterone. *Nature* [Internet]. 1998;392(6675):509-512. doi: <https://doi.org/10.1038/33176>
9. Guoyang Luo, Abrahams VM, Tadesse S, Funai EF, Hodgson EJ, Gao J, et al. Progesterone Inhibits Basal and TNF- α -Induced Apoptosis in Fetal Membranes: A Novel Mechanism to Explain Progesterone-Mediated Prevention of Preterm Birth. *Reproductive Sciences* [Internet]. 2010;17(6):532-539. doi: <https://doi.org/10.1177/1933719110363618>
10. Blondel B, Macfarlane A, Gissler M, Breart G, Zeitlin J. General obstetrics: Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* [Internet]. 2006;113(5):528-535. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00923.x>
11. Mendoza-Tascón LA, Claros-Benítez DI, Mendoza-Tascón LI, Arias-Guatibonza MD, Peñaranda-Ospina CB. Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. *Rev. chil. obstet. ginecol* [Internet]. 2016 [citado 11 de febrero de 2022];81(4):330-342. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262016000400012>
12. Orizaba-Chávez B, Alba-Jasso GA, Ocharán-Hernández ME. Farmacocinética de la progesterona. *Rev. Hosp. Jua. Mex* [Internet]. 2013;80(1):59-66. Recuperado a partir de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2013/ju131j.pdf>
13. Schering-Plough Research Institute. Product information: PROMETRIUM® (progesterone, USP) Capsules 100 mg [Internet]. Recuperado a partir de: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1998/208431bl.pdf
14. Hassan SS, 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* [Internet]. 2011;38(1):18-31. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.9017>
15. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013;7:CD004947. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004947.pub3>
16. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;357(5):462–9. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067815>
17. Cetingoz E, Cam C, Sakalli M, Karateke A, Celik C, Sancak A. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2010;283:423–9. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-009-1351-2>
18. Rai P, Rajaram S, Goel N, Ayalur-Gopalakrishnan R, Agarwal R, Mehta S. Oral micronized progesterone for prevention of preterm birth. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2009;104(1):40-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.08.029>
19. Baumbach J, Shi SQ, Shi L, Balducci J, Coonrod DV, Garfield RD. Inhibition of uterine contractility with various tocolytics with and without progesterone: in vitro studies. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012;206(3):254.e1-254.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.12.011>
20. Choudhary M, Suneja A, Vaid NB, Guleria K, Faridi MMA. Maintenance tocolysis with oral micronized progesterone for prevention of preterm birth after arrested preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2014;126(1):60-3 doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.01.019>
21. Glover MM, McKenna DS, Downing CM, Smith DB, Croom CS, Sonek JD. A Randomized Trial of Micronized Progesterone for the Prevention of Recurrent Preterm Birth. *Am J Perinatol* [Internet]. 2011;28(5):377-81. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1274509>
22. Asociación Española de Pediatría (AEP). Progesterona natural micronizada. *Pediamécum AEP* [Internet]. Recuperado a partir de: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/progesterona-natural-micronizada>
23. Organización Mundial de la Salud (OMS). Metas mundiales de nutrición 2025: Documento normativo sobre bajo peso al nacer [Internet]. OMS;2020. Recuperado a partir de: <https://www.who.int/es/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-14.5>
24. Molina-Giraldo S, Buitrago-Leal M, Benavides-Serralde JA, Cardona-Ospina A, Puccini-Santamaría G, Lavalle-López OD, et al. Consenso de la Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología y Medicina Materno Fetal (FECOPEN) para el uso de Progesterona Natural Micronizada en parto pretérmino, Bogotá-2018. Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología y Medicina Materno Fetal (FECOPEN) [Internet]. 2018. Recuperado a partir de: https://fecopen.org/wp-content/images/CONSENSO_PROGESTERONA_NATURAL.pdf