

LA ADMINISTRACIÓN DE PROGESTERONA POR VÍA VAGINAL A MUJERES CON ACORTAMIENTO DEL CUELLO UTERINO ASINTOMÁTICO DETECTADO POR ECOGRAFÍA EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DISMINUYE EL PARTO PRETÉRMINO Y LA MORBILIDAD NEONATAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE DATOS DE PACIENTES INDIVIDUALES

Roberto Romero, MD; Kypros Nicolaidis, MD; Agustin Conde-Agudelo, MD, MPH; Ann Tabor, MD; John M. O'Brien, MD; Elcin Cetingoz, MD; Eduardo Da Fonseca, MD; George W. Creasy, MD; Katharina Klein, MD; Line Rode, MD; Priya Soma-Pillay, MD; Shalini Fusey, MD; Cetin Cam, MD; Zarko Alfirevic, MD; Sonia S. Hassan, MD
Traducción: Oscar Torres

Del Grupo de Investigación sobre Perinatología, *Eunice Kennedy Shriver*: National Institute of Child Health and Human Development, Institutos Nacionales de la Salud, Departamento de Salud y Servicios Humanos, Bethesda y Detroit, EE. UU. (Dr. Romero, Conde-Agudelo y Hassan); Departamento de Obstetricia y Ginecología, King's College Hospital, Londres, Reino Unido (Dr. Nicolaidis); Departamento de Medicina Fetal, Hospital Universitario de Copenhagen, Rigshospitalet, Copenhage, Dinamarca (Dr. Tabor y Rode); Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca (Dr. Tabor); Centro de Diagnóstico Perinatal, Central Baptist Hospital y Departamento de Obstetricia y Ginecología, University of Kentucky, Lexington, EE.UU. (Dr. O'Brien); Departamento de Obstetricia y Ginecología, Maternidad y Hospital Pediátrico Educativo y de Investigación Zeynep Kamil, Uskudar, Estambul, Turquía (Dr. Cetingoz y Cam); Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" y Facultad de Medicina, Universidad de San Pablo, San Pablo, Brasil (Dr. Fonseca); Columbia Laboratories Inc., Livingston, EE.UU. (Dr. Creasy); Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Medicina de Viena, Viena, Austria (Dr. Klein); Departamento de Obstetricia y Ginecología, Steve Biko Academic Hospital y Universidad de Pretoria, Pretoria, Sudáfrica (Dr. Soma-Pillay); Departamento de Obstetricia y Ginecología, Government Medical College and Hospital, Maharashtra, India (Dr. Fusey); Departamento de Salud Femenina e Infantil, University of Liverpool, Liverpool, Reino Unido (Dr. Alfirevic); y Departamento de Obstetricia y Ginecología, Wayne State University/Hutzel Hospital, Detroit, EE. UU. (Dr. Hassan).

La mayoría de los autores no informó conflictos de intereses, excepto los que se indican a continuación. J.M.O'B. participó de estudios sobre el tratamiento con gel de progesterona para la prevención del parto pretérmino patrocinados por Columbia Laboratories Inc., fabricante de la preparación utilizada en el ensayo PREGNANT y en un ensayo previo sobre la administración de progesterona vaginal a mujeres con riesgo de parto pretérmino. J.M.O'B. forma parte de comités consultivos y es asesor de Watson Pharmaceuticals, empresa con intereses financieros en la comercialización del gel de progesterona vaginal para la prevención del parto pretérmino. Junto a otros investigadores, es mencionado en la patente para el uso de todos los compuestos de progesterona para prevenir el parto pretérmino (patente de los EE.UU. núm. 7,884,093: Progesterone for the Treatment and Prevention of Spontaneous Preterm Birth). G.W.C. es empleado de Columbia Laboratories Inc.

Esta investigación contó con la financiación parcial del programa Intramural Research Program de Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, perteneciente a los Institutos Nacionales de la Salud, del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Los autores no entregarán copias de este artículo. 0002-9378/gratuito • © 2012 Publicado por Mosby, Inc. • doi: 10.1016/j.ajog.2011.12.003

Resumen

Objetivo: Determinar si la administración de progesterona por vía vaginal a mujeres asintomáticas con acortamiento del cuello uterino (≤ 25 mm) determinado ecográficamente en el segundo trimestre reduce el riesgo de parto pretérmino y mejora la morbimortalidad neonatal.

Diseño del estudio: Metaanálisis de datos de pacientes individuales obtenidos en ensayos controlados aleatorizados.

Resultados: Se incluyeron cinco ensayos de alta calidad con datos de 775 mujeres y 827 neonatos. El tratamiento con progesterona vaginal redundó en una disminución significativa del parto pretérmino <33 semanas (riesgo relativo [RR] 0,58; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,42-0,80), <35 semanas (RR 0,69; IC 95%: 0,55-0,88) y <28 semanas (RR 0,50; IC 95%: 0,30-0,81); síndrome de dificultad respiratoria (RR 0,48; IC 95%: 0,30-0,76); morbimortalidad neonatal (RR 0,57; IC 95%: 0,40-0,81); peso al nacer <1500 g (RR 0,55; IC 95%: 0,38-0,80); internación en la unidad de cuidado intensivo neonatal (RR 0,75; IC 95%: 0,59-0,94) y necesidad de asistencia respiratoria mecánica (RR 0,66; IC 95%: 0,44-0,98). No se registraron diferencias significativas entre los grupos que recibieron progesterona vaginal y placebo en cuanto al porcentaje de efectos adversos maternos o anomalías congénitas.

Conclusión: La administración de progesterona por vía vaginal a mujeres asintomáticas con acortamiento del cuello uterino reduce el riesgo de parto pretérmino y la morbimortalidad neonatal.

Palabras clave: internación en la unidad de cuidado intensivo neonatal, peso al nacer <1500 g, asistencia respiratoria mecánica, prematuridad, parto pretérmino, progestina, síndrome de dificultad respiratoria, ecografía transvaginal, cuello uterino, caproato de 17α -hidroxiprogesteroona.

Introducción

El parto pretérmino es la principal causa de morbimortalidad perinatal del mundo¹ e influye en 70% de los casos de mortalidad neonatal y en aproximadamente la mitad de los casos de discapacidad del neurodesarrollo a largo plazo.² En una revisión sistemática reciente se calculó que 12,9 millones de partos, o 9,6% de los partos del mundo, ocurrían antes de término, de los cuales aproximadamente 11,9 millones (92,3%) fueron registrados en África, Asia, América Latina y el Caribe.³ Durante los últimos 25 años, la incidencia del parto pretérmino en los Estados Unidos aumentó un 36%, de 9,4% en 1981 a 12,8% en 2006.⁴ Se ha postulado que este aumento se debió a una mayor frecuencia de

partos pretérmino “indicados” en los embarazos simples y al parto pretérmino en los embarazos múltiples relacionados, en parte, con el uso de tecnologías de reproducción asistida.⁵⁻¹⁵

El parto o trabajo de parto pretérmino espontáneo es considerado uno de los “grandes síndromes obstétricos”,^{16,17} término que destaca el hecho de que ciertos trastornos obstétricos con un fenotipo similar son causados por varios procesos patológicos,¹⁸ tienen una etapa subclínica prolongada y pueden derivar de interacciones complejas entre los genes y el ambiente.¹⁹⁻²²

Se considera que la progesterona es una hormona clave para el mantenimiento del embarazo y, por lo tanto, una disminución de la acción de esta hormona influye sobre el comienzo del trabajo de parto.²³⁻²⁶ Si esta disminución se da en el segundo trimestre, puede ocurrir el acortamiento del cuello uterino y, en consecuencia, aumentar la predisposición al parto pretérmino. Por lo tanto, se ha propuesto que la disminución adelantada de la acción de la progesterona conforma un mecanismo patológico del “síndrome de parto pretérmino”.²⁷

La actividad de la progesterona está mediada por efectos genómicos y no genómicos que han sido estudiados en el cuello uterino, el miometrio, el esperma, etc.²⁸⁻¹⁰¹ El bloqueo de la acción de la progesterona puede provocar los cambios clínicos, bioquímicos y morfológicos relacionados con la maduración cervical.²⁸⁻¹⁰¹ La detección del acortamiento del cuello uterino mediante ecografía transvaginal permite predecir, con bastante exactitud, el parto pretérmino en gestaciones simples y dobles;^{27,102-109} mientras menor es la longitud cervical observada, mayor es el riesgo de parto pretérmino espontáneo.^{102-105,110-123} Además, el acortamiento del cuello uterino puede implicar una infección o inflamación intraamniótica y, en consecuencia, modificar la respuesta a las intervenciones.

Hace décadas existe un interés por determinar la función de los progestágenos (naturales y sintéticos) en la prevención del parto pretérmino.¹²⁴⁻¹³⁰ Recientemente, se propuso la administración de progesterona por vía vaginal para prevenir el parto pretérmino a mujeres en quienes se había detectado acortamiento del cuello uterino mediante ecografías durante el segundo trimestre. Esta propuesta tiene fundamento en los efectos biológicos de la progesterona sobre el cuello uterino, el miometrio y las membranas corioamnióticas. En 2007, Fonseca y col.,¹³¹ en representación de la fundación *Fetal Medicine Foundation* del Reino Unido, informaron que la

administración vaginal de progesterona a mujeres con cuello uterino ≤ 15 mm permitió una reducción significativa, del 44%, de la incidencia del parto pretérmino espontáneo antes de las 34 semanas de gestación. DeFranco y col.,¹³² informaron resultados similares en el análisis secundario de un ensayo clínico aleatorizado sobre la administración de progesterona vaginal a mujeres con antecedentes de parto pretérmino a quienes se había realizado una medición del cuello uterino. Hassan y col.,¹³³ presentaron los resultados del mayor ensayo clínico aleatorizado realizado hasta la fecha, donde indicaron que la administración de progesterona vaginal a mujeres con cuello uterino de entre 10 y 20 mm reduce la incidencia del parto pretérmino antes de las 33, 28 y 35 semanas, lo cual permitió una disminución de 61% de la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria (SDR).¹³³ Desde la publicación del estudio de Hassan y col.,¹³³ se realizaron varios ensayos para evaluar el efecto de la progesterona vaginal en las mujeres con riesgo elevado de parto pretérmino,¹³⁴⁻¹³⁶ donde se incluye un subconjunto de mujeres con acortamiento del cuello uterino.

Un metaanálisis de datos de pacientes individuales (DPI) es un tipo específico de revisión sistemática en la cual se solicitan los datos originales sobre cada participante de un estudio directamente a los investigadores responsables del ensayo.¹³⁷ Este enfoque es el método de preferencia para el resumen de resultados de varios estudios clínicos, ya que presenta ventajas, tanto estadísticas como clínicas, respecto de los metaanálisis convencionales, donde se utilizan los datos combinados publicados.¹³⁸ Algunas de las ventajas son la estandarización y la actualización de los conjuntos de datos, la posibilidad de verificar la calidad de los datos y la utilidad de los análisis, el mejoramiento de la uniformidad entre los ensayos (por ejemplo, la definición de los resultados), el rendimiento de los análisis de subgrupo que permitiría una identificación eficaz de las pacientes para las cuales se recomendaría la intervención, la investigación de las interacciones entre las covariantes de las pacientes y los efectos del tratamiento, y la realización de análisis de tiempo transcurrido hasta el efecto.¹³⁹⁻¹⁴¹

Realizamos un metaanálisis de DPI de ensayos controlados aleatorizados a fin de evaluar la eficacia y la seguridad de la administración vaginal de progesterona para la prevención del parto pretérmino y la morbilidad neonatal entre mujeres asintomáticas con una detección de acortamiento del cuello uterino durante el segundo trimestre.

También buscamos determinar los posibles beneficios clínicos de la administración de progesterona por vía vaginal en embarazos simples y dobles.

Materiales y métodos

En este estudio se utilizó un protocolo prospectivo, y los informes fueron preparados de acuerdo con las pautas de publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) para el metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados¹⁴² y las pautas sugeridas para el metaanálisis de DPI.¹⁴¹

Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda en MEDLINE, EMBASE, CINAHL y LILACS (desde el comienzo hasta el 31 de diciembre de 2011), en el registro Cochrane de ensayos controlados CENTRAL (www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_clcentral_articles_fs.html) (entre 1960 y el 31 de diciembre de 2011), en la red científica ISI (www.isiknowledge.com) (entre 1960 y el 31 de diciembre de 2011), en los registros de investigación sobre ensayos en curso (www.clinicaltrials.gov, www.controlled-trials.com, www.centerwatch.com, www.anzctr.org.au, www.nihr.ac.uk y www.umin.ac.jp/ctr) y en Google Scholar con una combinación de palabras clave y palabras en texto relacionadas con progesterona (“progesterona”, “progestina”, “progestágeno”, “progestógeno”, “agente progestacional”) y parto pretérmino (“pretérmino”, “prematuro”). También se realizaron búsquedas en las actas de la Sociedad de Medicina Materno-Fetal y convenciones internacionales sobre parto pretérmino, listas de referencias de los estudios identificados, libros de texto, revisiones sistemáticas publicadas anteriormente y artículos de revisión. Nos comunicamos con expertos en la materia para identificar estudios adicionales. No se aplicaron restricciones de idioma.

Selección de estudios

Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados en los que un grupo de mujeres asintomáticas con una detección ecográfica de acortamiento del cuello uterino (longitud ≤ 25 mm) en el segundo trimestre fueron asignadas aleatoriamente a dos grupos para analizar la prevención del parto pretérmino: en uno recibieron progesterona por vía vaginal, y en el otro recibieron placebo o no recibieron ningún tratamiento. Se incluyeron estudios cuyo objetivo principal era la prevención del parto pretérmi-

no en mujeres con acortamiento del cuello uterino detectado por ecografía, o cuyo objetivo principal era prevenir el parto pretérmino en mujeres con otros factores de riesgo, aunque se contó con resultados de las pacientes cuya longitud cervical antes de la aleatorización era ≤ 25 mm. Se excluyeron los ensayos que reunían alguna de las siguientes condiciones: (1) eran cuasialeatorios, (2) evaluaban la administración de progesterona vaginal a mujeres con amenaza de trabajo de parto pretérmino, hemorragia en el segundo trimestre o ruptura prematura de membranas, (3) evaluaban la administración de progesterona por vía vaginal durante el primer trimestre solo para evitar el aborto, o (4) no incluían informes sobre los resultados clínicos. Si bien no existe un consenso sobre la definición del acortamiento del cuello uterino determinado ecográficamente, seleccionamos un umbral de 25 mm porque este valor corresponde aproximadamente al percentil 10 de la longitud cervical durante el segundo trimestre.^{103, 110} Además, esta medida es la utilizada con mayor frecuencia en los estudios para evaluar la capacidad predictiva del parto pretérmino en función de la longitud cervical.^{107, 143}

Dos investigadores (R.R. y A.C.-A.) hicieron una revisión independiente de todos los artículos posiblemente relevantes para determinar su cuáles se incluirían. Los desacuerdos sobre la inclusión de los ensayos fueron resueltos por consenso.

Recopilación de datos

Nos comunicamos con los autores responsables de los estudios para solicitar acceso a los datos. Solo se pidió que proporcionaran datos anónimos (sin identificadores) sobre las características iniciales de las pacientes, la intervención experimental, la intervención de control, las intervenciones concomitantes y los criterios de valoración predeterminados para cada participante incluida en la aleatorización. También se invitó a los autores a participar del grupo colaborativo, con autoría conjunta de la publicación final. Se combinaron los datos proporcionados por los investigadores en una base de datos central confeccionada específicamente para esta revisión. Se realizó una verificación de los datos para detectar información faltante, errores e inconsistencias mediante una referencia cruzada con las publicaciones de los ensayos originales. Para evaluar la calidad y la integridad de los procesos de aleatorización se revisó la secuencia cronológica de aleatorización y el esquema de asignación, además de la distribución de las características

iniciales entre los distintos grupos de tratamiento. Se consultó a los autores sobre las inconsistencias o los datos faltantes, y se realizaron las correcciones necesarias.

Criterios de valoración

El criterio de valoración principal predeterminado fue el parto pretérmino antes de las 33 semanas de gestación. Los criterios de valoración secundarios fueron: parto pretérmino <37 , <36 , <35 , <34 , <30 y <28 semanas de gestación; parto pretérmino espontáneo <33 y <34 semanas de gestación; SDR; enterocolitis necrosante; hemorragia intraventricular (todos los grados); desenlace de sepsis neonatal comprobada; retinopatía de prematuridad; displasia broncopulmonar; leucomalacia periventricular; muerte fetal; muerte neonatal; mortalidad perinatal, morbimortalidad neonatal (definido como presencia de cualquiera de los siguientes efectos: SDR, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, sepsis neonatal comprobada o muerte neonatal); puntaje de Apgar a 5 minutos <7 ; peso al nacer <1500 g y <2500 g; internación en la unidad de cuidado intensivo neonatal (UCIN); uso de asistencia respiratoria mecánica; anomalía congénita; cualquier efecto adverso materno; secreción vaginal; prurito vaginal; interrupción del tratamiento debido a efectos adversos; amenaza de trabajo de parto pretérmino; discapacidad del neurodesarrollo a los 18 a 24 meses de edad. Para la morbilidad neonatal se utilizaron las definiciones del estudio original.^{131,133,134,136,144}

Evaluación del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo fue evaluado de acuerdo con los criterios publicados recientemente en el Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones.¹³⁷ Se evaluaron siete dominios relacionados con el riesgo de sesgo en cada uno de los ensayos incluidos, ya que se ha demostrado que estos problemas pueden sesgar la evaluación del efecto del tratamiento: (1) generación de la secuencia aleatoria, (2) ocultamiento de la asignación, (3) ciego de los participantes y el personal, (4) ciego de la evaluación de resultados, (5) datos de resultados incompletos, (6) selectividad del informe y (7) otros sesgos. Las opiniones de los autores de la revisión fueron clasificadas según el riesgo de sesgo: “bajo”, “alto” o “incierto”. En las evaluaciones se tuvo en cuenta el riesgo de sesgo material y no de cualquier tipo de sesgo. Se considera que un “sesgo material” es un sesgo de magnitud suficiente para

afectar significativamente los resultados o las conclusiones del ensayo.¹³⁷ El riesgo de sesgo de cada ensayo incluido fue evaluado individualmente por dos revisores (R.R. y A.C.-A.). También se consultó a los autores de los ensayos para confirmar los métodos de generación de la secuencia de aleatorización, el ocultamiento de la asignación y el diseño ciego. Cualquier diferencia de opinión respecto de la evaluación del riesgo de sesgo fue resuelta por discusión.

Análisis estadístico

En los análisis estadísticos se utilizó el criterio de “intención de tratar” y se incluyeron todas las mujeres aleatorizadas y sus fetos o hijos. Para los datos iniciales, los resultados maternos y los resultados relacionados con la edad gestacional, la unidad de análisis fue el embarazo, mientras que para los resultados neonatales la unidad de análisis fue el neonato.

Para evaluar la **seguridad** de la administración de progesterona vaginal, se incluyeron todas las pacientes expuestas a progesterona. Se incluyeron todos los estudios y todas las pacientes, aunque no se hubiera medido la longitud cervical. Se combinaron los DPI con un método de dos etapas en el cual se analizaron los resultados del ensayo original y luego se generaron estadísticas de resumen mediante técnicas estándar de metanálisis de datos resumidos a fin de hacer una valoración general del efecto (riesgo relativo [RR] resumido con un intervalo de confianza [IC] de 95%).¹⁴⁵

Para evaluar la **heterogeneidad** de los resultados de los diversos estudios se utilizó el valor χ^2 de cantidad, que describe el porcentaje de variación total entre los estudios atribuible a la heterogeneidad y no a la casualidad.¹⁴⁶ El valor 0% indica que no se observó heterogeneidad, mientras que los valores de $\chi^2 \geq 50\%$ indican un grado significativo de heterogeneidad.¹⁴⁶ Se planeó utilizar un modelo de efectos fijos en caso de no encontrar heterogeneidad estadística significativa. También se usaron modelos de efectos aleatorios para evaluar la confiabilidad de los resultados. Se evaluó la cantidad de pacientes que es necesario tratar (NNT), a fin de evaluar el posible beneficio, con un IC de 95% para los resultados sobre los cuales se registró una disminución o un aumento estadísticamente significativo de la diferencia de riesgo respecto de la incidencia en el grupo de control de los ensayos.¹⁴⁷

Se realizó una evaluación visual de los sesgos de publicación y otros sesgos relacionados median-

te una examinación de la simetría de los gráficos en embudo y, desde el punto de vista estadístico, mediante la prueba de Egger.¹⁴⁸ Se consideró que un valor de P inferior a 0,1 indicaba una asimetría significativa.

El acceso a los datos de pacientes individuales también permitió realizar **análisis de subgrupos** a fin de examinar si la administración de progesterona por vía vaginal era más eficaz en algunos subgrupos que en otros. Específicamente, evaluamos por separado los efectos de la progesterona vaginal en las gestaciones simples y dobles. Asimismo, para explorar los efectos del tratamiento en función de otras características de las pacientes, se predeterminaron análisis de subgrupos de acuerdo con la longitud del cuello uterino determinada por ecografía (<10, 10-20 y 21 a 25 mm), los antecedentes obstétricos (sin parto pretérmino espontáneo previo y con al menos un parto pretérmino espontáneo previo antes de 37 semanas), la edad de la madre (<20, 20 a 34, y ≥ 35 años), la raza o el grupo étnico (caucásica, negra, asiática, otros) y el índice de masa corporal (<18,5; 18,5-24,9; 25-29,9; ≥ 30 kg/m²).

Para evaluar los efectos en función de las características del ensayo, se planificaron análisis de subgrupos predeterminados de acuerdo con la dosis diaria de progesterona vaginal (90-100 o 200 mg). Antes de la obtención o el análisis de los datos, se establecieron definiciones y análisis de subgrupos. Los efectos del tratamiento para estos subgrupos fueron evaluados mediante modelos de regresión logística simple (que incluían un plazo de interacción del tratamiento asignado al subgrupo), con un ajuste de las diferencias de resultados entre los ensayos. La prueba de interacción entre el tratamiento y el subgrupo es el método estándar para analizar si los efectos del tratamiento difieren entre los subgrupos.^{149, 150}

Este enfoque permite evaluar y calcular directamente la diferencia entre los efectos del tratamiento de los subgrupos. Implica una prueba estadística independientemente de la cantidad de subgrupos. Se consideró que un valor de P superior a 0,05 para la interacción indicaba que el efecto del tratamiento no variaba significativamente entre los subgrupos. El ajuste de las características iniciales predictivas, incluso si su distribución es equilibrada, puede derivar en cálculos diferentes de los efectos del tratamiento.¹⁵¹ Por lo tanto, se utilizaron modelos de regresión logística con variables múltiples para calcular los efectos del tratamiento ajustados. En el subgrupo de embarazo doble, la falta de inde-

pendencia de los mellizos puede haber afectado el resultado del análisis. Por lo tanto, para los efectos adversos perinatales observados en mellizos, utilizamos métodos analíticos donde se asumió la independencia entre los neonatos, así como métodos recomendados para incluir la falta de independencia entre los neonatos de gestaciones dobles.^{137,152} Se planificaron **análisis de sensibilidad** para evaluar la confiabilidad de los resultados al excluir los ensayos con riesgo de sesgo e incluir solamente los estudios cuyo objetivo principal era evaluar los efectos de la administración de progesterona por vía vaginal a mujeres con acortamiento del cuello uterino.

Solamente se realizaron análisis de subgrupo y de sensibilidad sobre el criterio de valoración primario de parto pretérmino antes de las 33 semanas de gestación y sobre el criterio de valoración secundario de morbilidad neonatal. Para los análisis se empleó el software *Review Manager (RevMan)* versión 5.1 (*Nordic Cochrane Centre*, Copenhagen,

Dinamarca) y SAS versión 9.2 (*SAS Institute*, Cary, Carolina del Norte).

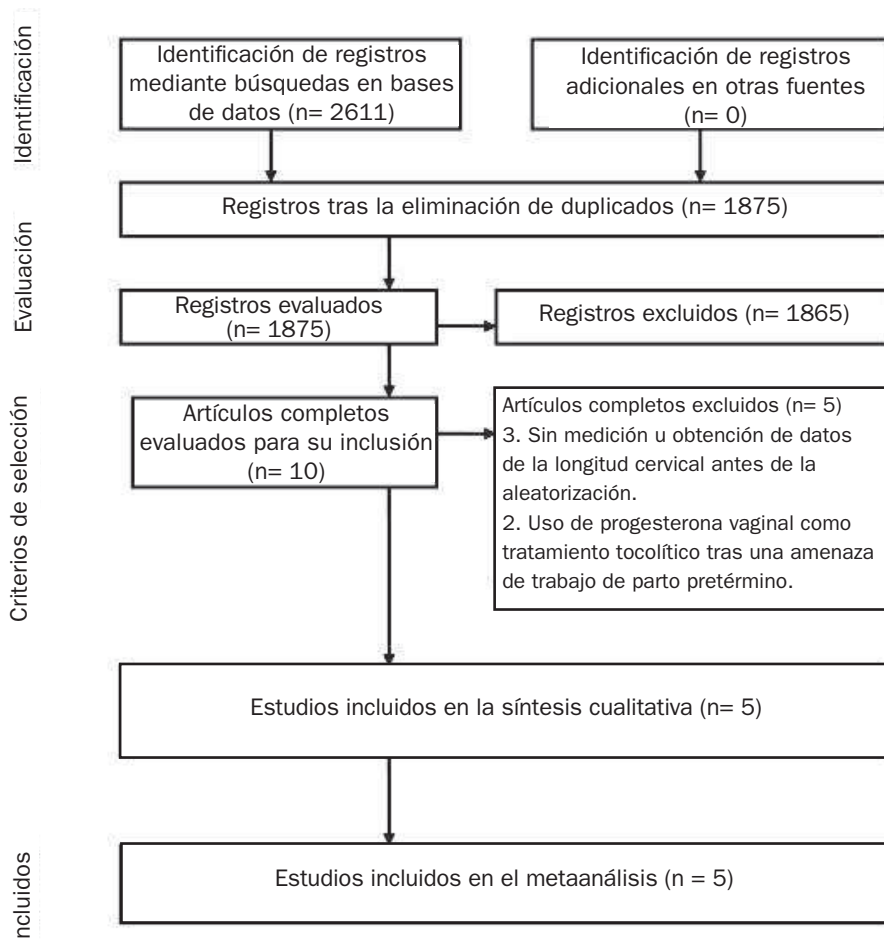
Las pacientes firmaron el consentimiento informado al momento de inclusión en cada uno de los ensayos originales. En este estudio los datos fueron utilizados con los mismos objetivos que en el ensayo original, y no se recopilaron nuevos datos. Por lo tanto, no se consideró necesario obtener el consentimiento informado específicamente para este proyecto. Los investigadores no proporcionaron identificadores de los pacientes. Este estudio fue exceptuado de la revisión del Comité de Investigaciones Humanas del Comité de Revisión Institucional de *Wayne State University*, Detroit, EE. UU.

Resultados

Selección, detalles y calidad de los estudios

A partir de las búsquedas se obtuvieron 2611 citas, 10 de las cuales fueron evaluadas para su inclusión (*Gráfico 1*). Se excluyeron cinco estudios.^{125,153-156} En tres de estos estudios se evaluó la

Gráfico 1. Flujo de identificación de estudios



administración de progesterona vaginal a mujeres con riesgo elevado de parto pretérmino (parto pretérmino previo,^{125,154} malformación uterina,¹²⁵ insuficiencia cervical¹²⁵ y embarazo doble¹⁵⁵) pero en ninguno de ellos se midió o se obtuvo información sobre la longitud del cuello uterino. En dos de estos estudios^{125, 154} se informó que la administración profiláctica de progesterona vaginal reducía el riesgo de parto pretérmino en las mujeres con antecedentes de parto pretérmino, mientras que en el estudio de Norman y col.,¹⁵⁵ se estableció que la progesterona vaginal no reducía el riesgo del desenlace compuesto de parto o muerte fetal antes de las 34 semanas de gestación en las mujeres con gestación doble. En los dos estudios restantes se

evaluó el uso de progesterona vaginal como complemento de un tratamiento tocolítico después de una amenaza de trabajo de parto pretérmino.^{153,156} Cinco estudios, que aportaron datos sobre 775 mujeres (723 [93,3%] con embarazo simple y 52 [6,7%] con embarazo doble) y 827 fetos o neonatos (723 [87,4%] de embarazos simples y 104 [12,6%] de embarazos dobles), cumplieron los criterios de inclusión.^{131,133,134,136,144}

En la *Tabla 1* se presentan las principales características de los estudios incluidos en este metaanálisis de DPI. Todos los estudios fueron ensayos a doble ciego controlados por placebo, de los cuales 4 eran multicéntricos, efectuados en centros de países desarrollados y en vías de desarrollo. Dos

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Estudio	Países participantes	Población objetivo primaria	Criterios de inclusión/exclusión	Cant. de mujeres con LC <25 mm/fetos o neonatos		Intervención	Cointervenciones	Criterio de valoración principal
				Grupo de progesterona vaginal	Grupo de placebo			
Fonseca y col., ¹³¹ 2007	Reino Unido, Chile, Brasil, Grecia	Mujeres con acortamiento del cuello uterino.	Inclusión: mujeres con embarazo simple o doble y ecografía de LC ≤15 mm Exclusión: anomalías fetales graves, contracciones uterinas regulares con dolor, antecedentes de ruptura de membranas y cerclaje cervical.	125/138	125/136	Cápsula de progesterona vaginal (200 mg/d) o placebo desde 24-33 6/7 sem. de gestación	Cerclaje cervical (1 [0,8%] en el grupo de progesterona vaginal y 0 [0%] en el grupo de placebo)	Parto pretérmino espontáneo <34 sem.
O'Brien y col., ¹⁴⁴ 2007	Estados Unidos, Sudáfrica, India, República Checa, Chile, El Salvador	Mujeres con antecedentes de parto pretérmino espontáneo	Inclusión: mujeres con embarazo simple, edad gestacional entre 16 0/7-22 6/7 sem. y antecedentes de parto simple pretérmino espontáneo a 20-35 sem. de gestación en el embarazo inmediatamente anterior Exclusión: cerclaje cervical programado, antecedentes de reacción adversa a progesterona, tratamiento con progesterona dentro de 4 sem. antes de la inclusión, trata-	12/12	19/19	Gel de progesterona vaginal (90 mg/d) o placebo desde 18-22 hasta 37 0/7 sem. de gestación, ruptura de membranas o parto pretérmino, lo que ocurriera primero.	Ninguno	Parto pretérmino ≤32 sem.

miento de trastorno convulsivo, afección psiquiátrica o hipertensión crónica al momento de la inclusión, antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva aguda o crónica, insuficiencia renal, diabetes mellitus no controlada, trastorno hepático activo, infección por VIH con recuento de CD4 <350 células/mm³ y con necesidad de varios agentes antivirales, placenta previa, antecedentes o sospecha de tumores mamarios o en el tracto genital, antecedentes o sospecha de enfermedad tromboembólica, anomalía de los conductos de Müller, anomalía grave o trastorno cromosómico fetal, o gestación multifetal

Cetingoz y col., ¹³⁶ 2011	Turquía	Mujeres con riesgo elevado de parto pretérmino	Inclusión: mujeres con al menos 1 parto pretérmino espontáneo previo, malformación uterina o embarazo doble Exclusión: cerclaje cervical planificado o espontáneo, anomalías fetales graves	6/8	9/14	Supositorio de progesterona vaginal (100 mg/d) o placebo desde 24-34 sem. de gestación	Ninguno Cerclaje cervical de emergencia (10 [4,3%] en el grupo de progesterona vaginal y 6 [2,7%] en el grupo de placebo)	Parto pretérmino <37 sem.
Hassan y col., ¹³³ 2011	Estados Unidos, República de Belarús, Chile, República Checa, India, Israel, Italia, Rusia, Sudáfrica, Ucrania	Mujeres con acortamiento del cuello uterino	Inclusión: mujeres con embarazo simple, edad gestacional entre 19 0/7 y 23 6/7 sem., ecografía transvaginal de LC 10-20 mm, sin signos o síntomas de trabajo de parto pretérmino Exclusión: cerclaje planificado, dilatación cervical aguda, reacción alérgica a progesterona, tratamiento actual o reciente con pro-	223/223	235/235	Gel de progesterona vaginal (90 mg/d) o placebo desde 20-23 6/7 hasta 36 6/7 sem. de gestación, ruptura de membranas o parto pretérmino, lo que ocurriera primero	Cerclaje cervical (2 [28,6%] en el grupo de progesterona vaginal y 2 [14,3%] en el grupo de placebo)	Parto pretérmino <33 sem.

gestágeno dentro de las 4 sem. previas, afecciones médicas crónicas que afecten la participación en el estudio o la evaluación del tratamiento, anomalía fetal grave o anomalía cromosómica conocida, malformación anatómica uterina, hemorragia vaginal, sospecha o confirmación de corioamnionitis clínica
Inclusión: mujeres con embarazo doble diamniótico y corionicidad evaluada por ecografía <16 sem. de gestación

Rode y col., ¹³⁴ 2011	Dinamarca, Austria	Mujeres con embarazo doble	Exclusión: embarazos múltiples de orden superior, alergia conocida a la progesterona o al maní (el tratamiento activo contiene aceite de maní), antecedentes de trastornos tromboembólicos hormonales, ruptura de membranas, embarazos con tratamiento por signos de síndrome de transfusión feto fetal, reducción fetal intencional, anomalía estructural o cromosómica fetal conocida, confirmación o sospecha de tumor genital o mamario, hepatopatía conocida	14/28	7/14	Pesario de progesterona vaginal (200 mg/d) o placebo desde 20-23 6/7 hasta 33 6/7 sem. de gestación	Parto pretérmino <34 sem.
----------------------------------	--------------------	----------------------------	---	-------	------	---	---------------------------

LC: longitud cervical. VIH: virus de inmunodeficiencia humano.

ensayos fueron diseñados específicamente para evaluar la administración de progesterona vaginal a mujeres con acortamiento del cuello uterino determinado por ecografía,^{131,133} en uno se evaluó la administración de progesterona vaginal a mujeres con antecedentes de parto pretérmino espontáneo,¹⁴⁴ en otro se evaluó la administración de

progesterona vaginal a mujeres con embarazo doble,¹³⁴ y en el último ensayo se examinó la administración de progesterona a mujeres con parto pretérmino espontáneo previo, malformaciones uterinas o embarazo doble.¹³⁶ En dos de estos estudios^{134,144} se presentaron datos de análisis secundarios planificados para las mujeres con acortamiento del cuello

uterino en informes adicionales.^{132,135} Los datos de los ensayos de O'Brien y col.,¹⁴⁴ Cetingoz y col.¹³⁶ y Rode y col.¹³⁴ sobre mujeres con cuello uterino de ≤ 25 mm de largo antes de la aleatorización fueron proporcionados por los autores para su inclusión en esta revisión. En los dos ensayos^{131,133} diseñados específicamente para evaluar la administración de progesterona vaginal a mujeres con acortamiento del cuello uterino se incluyeron 56.711 mujeres, de las cuales en 1146 (2%) se detectó ecográficamente el acortamiento del cuello uterino, según la definición utilizada por los autores para cada estudio. De estas mujeres, 715 (62,4%) fueron asignadas aleatoriamente a un grupo de estudio, y se obtuvieron datos sobre 708 madres y sus 732 hijos para el metaanálisis (~90% del total de la muestra del metaanálisis de DPI). Los tres estudios restantes aportaron datos sobre 67 mujeres y 95 neonatos.

En dos estudios se utilizaron cápsulas vaginales de progesterona o pesarios de 200 mg/día,^{131, 134} en dos se utilizó gel vaginal de progesterona en 90 mg/día,^{133, 144} y en el último se utilizaron supositorios vaginales de progesterona de 100 mg/día.¹³⁶ El tratamiento comenzó a las 24 semanas de gestación en dos de los ensayos,^{131, 136} entre las semanas 20 y 23 de gestación en otros dos ensayos,^{133, 134} y entre las semanas 18 y 22 de gestación en un ensayo.¹⁴⁴ En tres estudios^{131, 134, 136} se informó que las mujeres participantes recibieron el fármaco del estudio desde su inclusión hasta la semana 34 de gestación, y en dos estudios^{133, 144} se administró desde la inscripción hasta la semana 36 6/7 de gestación. En tres estudios^{131, 133, 134} se permitió el cerclaje cervical después de la aleatorización. En el estudio de Cetingoz y col.¹³⁶ no se realizó cerclaje cervical a ninguna paciente. El criterio de valoración principal en cuatro de los ensayos fue el parto pretérmino <33 semanas de gestación,¹³³ ≤ 32 semanas de gestación,¹⁴⁴ <34 semanas de gestación,¹³⁴ <37 semanas de gestación y el parto pretérmino espontáneo <34 semanas en el estudio restante.¹³¹

Los cinco estudios incluidos en este metaanálisis de DPI tenían una elevada calidad metodológica, y se consideró que tenían un bajo riesgo de sesgo (*Gráfico 2*). En el informe de uno de los estudios no se informó el método de generación de la secuencia aleatoria, pero cuando se solicitó este dato, los investigadores informaron que utilizaron una tabla de números aleatorios.¹³¹ En los cinco estudios se utilizó un adecuado método de ocultamiento de la asignación y se usó el mismo placebo para el diseño ciego de asignación a los grupos de tratamien-

to de los pacientes y el personal clínico. En todos los estudios se cegó la evaluación de los criterios de valoración y hubo un tratamiento adecuado de los datos incompletos. En uno de los estudios¹³⁶ no se informaron varios de los criterios de valoración neonatal secundarios relevantes para el presente estudio, pero fueron proporcionados a los investigadores (R.R. y A.C.-A.) mediante la base de datos y fueron incluidos en el metaanálisis. En general, no se registraron riesgos evidentes de otros sesgos en los 5 ensayos.

Criterio de valoración principal

El tratamiento con progesterona vaginal de las pacientes con detección ecográfica de acortamiento del cuello uterino permitió una disminución significativa del riesgo de parto pretérmino antes de las 33 semanas de gestación (12,4% y 22%; RR 0,58; CI 95%: 0,42- 0,80; I2 = 0%; 775 mujeres) (*Gráfico 3*). La cantidad de pacientes con acortamiento del cuello uterino que necesitaron tratamiento con progesterona vaginal en lugar de placebo para evitar un caso de parto pretérmino antes de las 33 semanas de gestación fue de 11 (CI 95%: 8-23).

Criterios de valoración secundarios

Las pacientes asignadas para recibir progesterona vaginal tuvieron un riesgo significativamente menor de parto pretérmino que las asignadas al grupo de placebo (*Tabla 2*) en los siguientes grupos: <35 semanas de gestación (20,4% y 30,5%; RR 0,69; IC 95%: 0,55-0,88; I2 = 0%; NNT para beneficio 11; IC 95%: 7-27), <34 semanas (16% y 27,1%; RR 0,61; IC 95%: 0,47-0,81; I2 = 0%; NNT para beneficio 9; IC 95%: 7-19), <30 semanas (7,5% y 13,2%; RR 0,58; IC 95%: 0,38-0,89; I2 = 0%; NNT para beneficio 18; IC 95%: 12-69) y <28 semanas (5,4% y 11,1%; RR 0,50; IC 95%: 0,30-0,81; I2 = 0%; NNT para beneficio 18; IC 95%: 13-47). Además, la administración de progesterona vaginal estuvo acompañada por un riesgo marcadamente menor de parto pretérmino espontáneo antes de las 33 y 34 semanas de gestación. La disminución del riesgo de parto pretérmino antes de las 36 semanas de gestación tuvo una relevancia marginal (RR 0,82; IC 95%: 0,67-1). El tratamiento con progesterona vaginal permitió una disminución general no significativa del riesgo de mortalidad perinatal (3,4% y 5,3%; RR 0,63; IC 95%: 0,34-1,18; I2= 41%). Esta disminución podría deberse a una reducción de la muerte neonatal (1,9% y 3,6%; RR 0,55; IC 95%: 0,26-1,19; I2 = 43%) más que a la disminución de la muerte fetal (1,5% y 1,7%; RR 0,82; IC 95%: 0,28-2,42; I2 = 0%).

Gráfico 2. Resumen sobre la calidad metodológica: riesgo de sesgo de cada estudio incluido

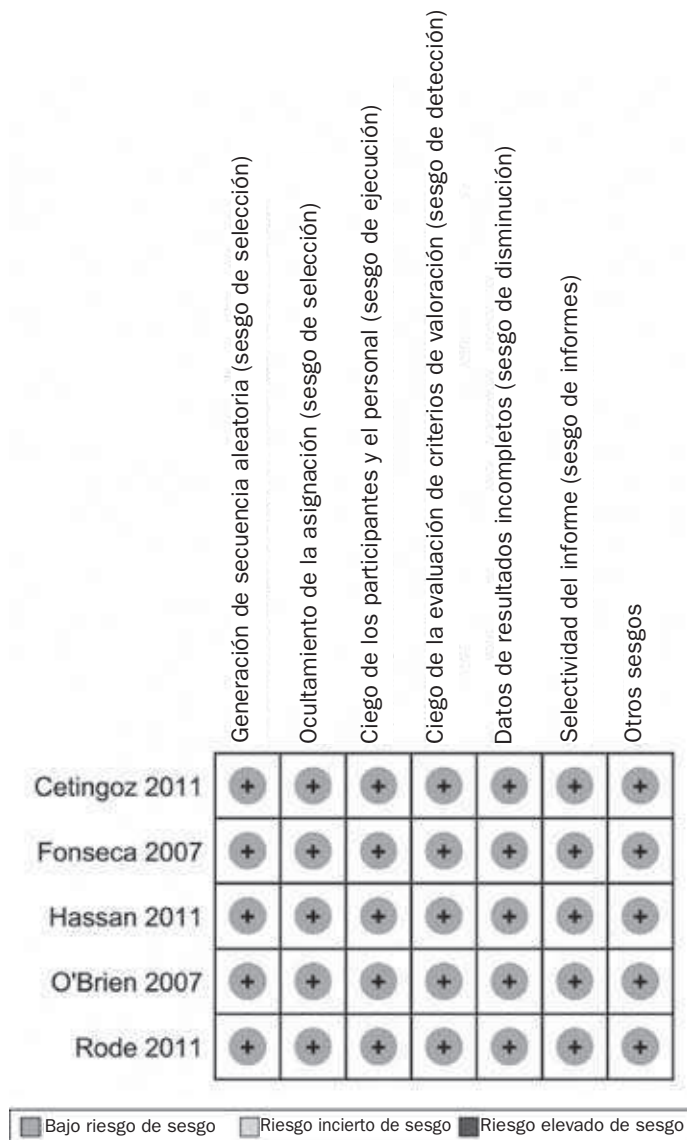
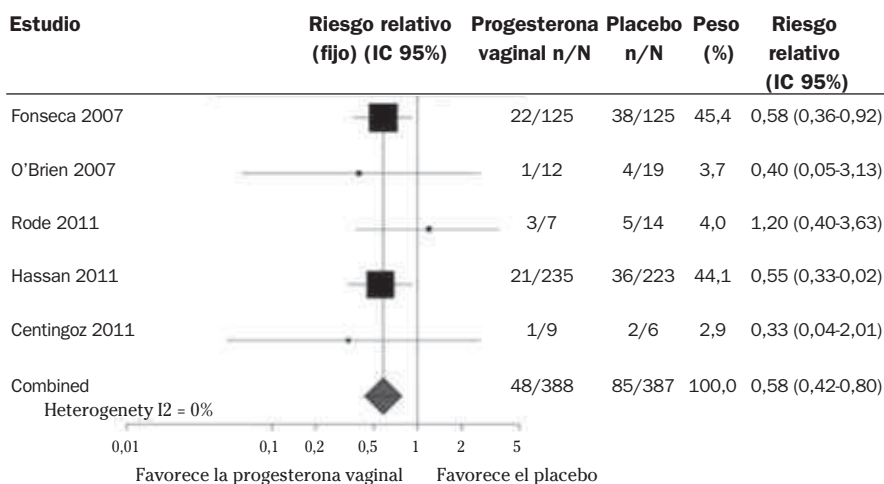


Gráfico 3. Efecto de la progesterona vaginal sobre el parto pretérmino <33 semanas de gestación



Los hijos de madres que recibieron progesterona vaginal tuvieron un riesgo significativamente menor de SDR (6,1% y 12,5%; RR 0,48; IC 95%: 0,30-0,76; I₂ = 0%; NNT para beneficio 15; IC 95%: 11-33), morbimortalidad neonatal (9,7% y 17,3%; RR 0,57; IC 95%: 0,40-0,81; I₂ = 0%; NNT para beneficio 13; IC 95%: 10-30), peso al nacer <1500 g (8,8% y 16,5%; RR

0,55; IC 95%: 0,38-0,80; I₂ = 6%; NNT para beneficio 13; IC 95%: 10-30), internación en la UCIN (20,7% y 29,1%; RR 0,75; IC 95%: 0,59-0,94; I₂ = 0%; NNT para beneficio 14; IC 95%: 8-57) y asistencia respiratoria mecánica (8,5% y 12,3%; RR 0,66; IC 95%: 0,44-0,98; I₂ = 0%; NNT para beneficio 24; IC 95%: 15-408) que los hijos de las madres que recibieron placebo.

Tabla 2. Efecto de la progesterona vaginal sobre los criterios de valoración secundaria

Variable	Cant. de casos/cant. total					
	Cant. de ensayos	Progesterona vaginal	Placebo	RR combinado (IC 95%)	I ₂ (%)	NNT (IC 95%)
Parto pretérmino <37 sem.	5	144/388	165/387	0,89 (0,75-1,06)	0	-
Parto pretérmino <36 sem.	5	108/388	136/387	0,82 (0,67-1,00)	0	-
Parto pretérmino <35 sem.	5	79/388	118/387	0,69 (0,55-0,88)	0	11 (7-27)
Parto pretérmino <34 sem.	5	62/388	105/387	0,61 (0,47-0,81)	0	9 (7-19)
Parto pretérmino <30 sem.	5	29/388	51/387	0,58 (0,38-0,89)	0	18 (12-69)
Parto pretérmino <28 sem.	5	21/388	43/387	0,50 (0,30-0,81)	0	18 (13-47)
Parto pretérmino espontáneo <33 sem.	5	39/388	71/387	0,57 (0,40-0,81)	0	13 (9-29)
Parto pretérmino espontáneo <34 sem.	5	51/388	87/387	0,62 (0,46-0,84)	0	12 (8-28)
Síndrome de dificultad respiratoria	5	25/411	52/416	0,48 (0,30-0,76)	0	15 (11-33)
Enterocolitis necrosante	5	5/411	6/416	0,88 (0,30-2,64)	0	-
Hemorragia intraventricular	5	6/411	9/416	0,74 (0,27-2,05)	0	-
Sepsis neonatal comprobada	5	12/411	20/416	0,64 (0,32-1,29)	13	-
Retinopatía de prematuridad	5	6/411	3/416	1,56 (0,46-5,28)	0	-
Displasia broncopulmonar	2	4/249	5/231	0,76 (0,21-2,79)	N/A	-
Leucomalacia periventricular	2	0/249	0/231	No calculable	N/A	-
Muerte fetal	5	6/411	7/416	0,82 (0,28-2,42)	0	-
Muerte neonatal	5	8/411	15/416	0,55 (0,26-1,19)	43	-
Muerte perinatal	5	14/411	22/416	0,63 (0,34-1,18)	41	-
Morbimortalidad neonatal	5	40/411	72/416	0,57 (0,40-0,81)	0	13 (10-30)
Puntaje de Apgar a 5 min <7	5	15/408	27/412	0,57 (0,32-1,02)	16	-
Peso al nacer <1500 g	5	36/410	68/413	0,55 (0,38-0,80)	6	13 (10-30)
Peso al nacer <2500 g	5	140/410	162/413	0,91 (0,76-1,08)	0	-
Internación en UCIN	5	85/411	121/416	0,75 (0,59-0,94)	0	14 (8-57)
Asistencia respiratoria mecánica	5	35/411	51/416	0,66 (0,44-0,98)	0	24 (15-408)
Anomalía congénita	7	30/1967	34/1954	0,89 (0,55-1,44)	0	-
Cualquier efecto adverso materno	3	86/624	80/595	1,04 (0,79-1,38)	0	-
Secreción vaginal	4	244/1065	248/1057	1,00 (0,87-1,15)	33	-
Prurito vaginal	4	54/1065	50/1057	1,08 (0,74-1,57)	0	-
Interrupción del tratamiento debido a efectos adversos	5	28/1083	28/1061	1,01 (0,61-1,69)	0	-
Amenaza de trabajo de parto pretérmino	5	115/384	139/383	0,83 (0,68-1,02)	16	-
Puntaje bajo del cuestionario de desarrollo y socioemocional de ASQ a los 18 meses de edad	1	19/503	18/488	1,02 (0,54-1,93)	N/A	-

ASQ: cuestionario de edades y etapas. IC: intervalo de confianza. N/A: no aplicable. UCIN: unidad de cuidado intensivo neonatal. NNT: cantidad de pacientes que es necesario tratar. RR: riesgo relativo.

a. Observación de alguno de los siguientes efectos: síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, sepsis neonatal comprobada o muerte neonatal; b. Puntaje de ASQ <115 puntos.

Tabla 3. Efecto de la progesterona vaginal sobre el parto pretérmino y los criterios de valoración perinatales en gestaciones simples y dobles

Variable	Embarazo simple				Embarazo doble				Valor P de interacción
	Cant. de ensayos	Progesterona vaginal	Placebo	RR combinado (IC 95%)	Cant. de ensayos	Progesterona vaginal	Placebo	RR combinado (IC 95%)	
Criterio de valoración principal									
Parto pretérmino <33 sem.	4	41/365	72/358	0,56 (0,40-0,80)	3	7/23	13/29	0,70 (0,34-1,44)	0,55
Criterios de valoración secundarios									
Parto pretérmino <37 sem.	4	127/365	141/358	0,91 (0,75-1,10)	3	17/23	24/29	0,91 (0,68-1,23)	0,88
Parto pretérmino <35 sem.	4	67/365	100/358	0,67 (0,51-0,87)	3	12/23	18/29	0,91 (0,57-1,46)	0,24
Parto pretérmino <28 sem.	4	20/365	39/358	0,51 (0,31-0,85)	3	1/23	4/29	0,44 (0,11-1,85)	0,83
Síndrome de dificultad respiratoria	4	17/365	37/358	0,47 (0,27-0,81)	3	8/46	15/58	0,48 (0,21-1,09)	0,68
Enterocolitis necrosante	4	5/365	6/358	0,88 (0,29-2,62)	3	0/46	0/58	No calculable	N/A
Hemorragia intraventricular	4	5/365	7/358	0,68 (0,22-2,13)	3	1/46	2/58	1,00 (0,10-10,11)	0,74
Sepsis neonatal comprobada	4	11/365	14/358	0,80 (0,37-1,74)	3	1/46	6/58	0,33 (0,06-1,67)	0,30
Retinopatía de prematuridad	4	5/365	3/358	1,51 (0,40-5,69)	3	1/46	0/58	1,42 (0,05-42,22)	0,91
Muerte fetal	4	6/365	7/358	0,82 (0,28-2,40)	3	0/46	0/58	No calculable	N/A
Muerte neonatal	4	6/365	11/358	0,53 (0,20-1,39)	3	2/46	4/58	0,68 (0,23-2,02)	0,69
Muerte perinatal	4	12/365	18/358	0,64 (0,31-1,31)	3	2/46	4/58	0,68 (0,23-2,02)	0,90
Morbimortalidad neonatal compuesta ^a	4	29/365	49/358	0,59 (0,38-0,91)	3	11/46	23/58	0,52 (0,29-0,93)	0,69
Puntaje de Apgar a 5 min <7	4	11/362	23/354	0,48 (0,24-0,95)	3	4/46	4/58	1,03 (0,38-2,81)	0,20
Peso al nacer <1500 g	4	28/364	53/355	0,52 (0,34-0,81)	3	8/46	15/58	0,69 (0,34-1,39)	0,47
Peso al nacer <2500 g	4	102/364	117/355	0,86 (0,69-1,07)	3	38/46	45/58	1,11 (0,92-1,35)	0,11
Internación en UCIN	4	59/365	87/358	0,67 (0,50-0,91)	3	26/46	34/58	0,98 (0,70-1,35)	0,12
Asistencia respiratoria mecánica	4	28/365	43/358	0,65 (0,41-1,01)	3	7/46	8/58	0,68 (0,30-1,56)	0,88

IC: intervalo de confianza. N/A: no aplicable. UCIN: unidad de cuidado intensivo neonatal. RR: riesgo relativo.

a. Observación de alguno de los siguientes efectos: síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, sepsis neonatal comprobada o muerte neonatal.

No se detectó ningún efecto de la progesterona vaginal sobre ninguno de los siguientes sucesos: enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular, sepsis neonatal comprobada, retinopatía de prematuridad, displasia broncopulmonar, leucomalacia periventricular, puntaje de Apgar a los 5 minutos <7, peso al nacer <2500 g y amenaza de trabajo de parto pretérmino.

Asimismo, la incidencia de efectos adversos maternos, interrupción del tratamiento debido a efectos adversos y anomalías congénitas no presentó diferencias significativas entre los grupos de progesterona vaginal y placebo. En un estudio¹³⁴ se informó un puntaje del cuestionario de edades y etapas (herramienta que mide la discapacidad del neurodesarrollo) a los 18 meses de edad de $193 \pm 42,6$ para los hijos de las madres del grupo de progesterona, y de $194 \pm 40,6$ para los hijos de las madres que recibieron placebo ($P = 0,89$).

Efecto de la administración de progesterona vaginal en gestaciones simples y dobles

En la *Tabla 3* se muestra el efecto de la progesterona vaginal sobre el riesgo de parto pretérmino y sobre los criterios de valoración perinatales de las gestaciones simples y dobles por separado. De acuerdo con los valores P de interacción (todos superiores a 0,10), no se ha observado que las mujeres con embarazo simple obtuvieran un mayor beneficio del uso de progesterona vaginal que las mujeres con embarazo doble. En las gestaciones simples, la administración de progesterona vaginal permitió una reducción estadísticamente significativa del riesgo de parto pretérmino antes de las 33, 35 y 28 semanas de gestación, el SDR, la morbilidad neonatal, el puntaje de Apgar a los 5 minutos <7, el peso al nacer <1500 g y la internación en la UCIN.

En los casos de gestación doble, la administración de progesterona no redujo significativamente el riesgo de parto pretérmino antes de las 33 semanas de gestación (RR 0,70; IC 95%: 0,34-1,44). No obstante, disminuyó significativamente el riesgo de morbilidad neonatal (RR 0,52; IC 95%: 0,29-0,93). No se observaron diferencias relevantes entre los grupos de progesterona vaginal y placebo para los restantes criterios de valoración. Para evaluar los efectos de la progesterona vaginal sobre el desenlace perinatal de mellizos se utilizaron dos métodos: en uno se asumió la independencia de los mellizos, mientras que en el otro no. En ambos

análisis se obtuvieron resultados similares, con un IC levemente mayor cuando se asumió que no había independencia (*Tabla 4*). Los efectos beneficiosos sobre la morbilidad neonatal de mellizos mantuvieron una importancia estadística (RR 0,56; IC 95%: 0,30 - 0,97).

Cabe destacar que la administración de progesterona vaginal permitió una reducción significativa del riesgo de parto pretérmino antes de las 33 semanas de gestación, tanto en embarazos simples sin antecedentes de parto pretérmino (RR 0,60; IC 95%: 0,39-0,92) como en las mujeres con embarazo simple y al menos un parto pretérmino espontáneo antes de las 37 semanas de gestación (RR 0,54; IC 95%: 0,30-0,98). Asimismo, la administración de progesterona vaginal redujo significativamente el riesgo de morbilidad neonatal de los embarazos simples de madres con al menos un parto pretérmino espontáneo previo antes de las 37 semanas de gestación (RR 0,41; IC 95%: 0,17-0,98), y de los embarazos dobles de mujeres sin parto pretérmino previo (RR 0,52; IC 95%: 0,29-0,93).

Análisis de subgrupo y sensibilidad

En la *Tabla 5* se presentan los análisis de subgrupo de los efectos de la progesterona vaginal sobre los criterios de valoración principales. No se obtuvieron datos que permitieran afirmar que el uso de progesterona vaginal resultara más beneficioso para las mujeres de alguno de los grupos especificados (todos los valores P de interacción > 0,30). Sin embargo, el uso de progesterona vaginal permitió una disminución estadísticamente significativa del riesgo de parto pretérmino antes de las 33 semanas y de la morbilidad neonatal, tanto en mujeres sin antecedentes de parto pretérmino espontáneo como en mujeres con al menos un parto pretérmino espontáneo previo antes de las 37 semanas de gestación, en las mujeres con una longitud cervical de 10 a 20 mm determinada por ecografía, en las mujeres de entre 20 y 34 años y en las mujeres caucásicas.

No se observaron diferencias significativas de la incidencia del parto pretérmino antes de las 33 semanas de gestación ni de la morbilidad neonatal entre los subgrupos que recibieron diferentes dosis diarias de progesterona. Las mujeres que recibieron 90-100 o 200 mg/día de progesterona vaginal presentaron una disminución significativa del riesgo de parto pretérmino antes de las 33 semanas de gestación y la morbilidad neonatal.

El efecto de la progesterona vaginal sobre el

riesgo de parto pretérmino antes de las 33 semanas de gestación y la morbilidad neonatal no se vio afectado cuando se limitó el análisis de sensibilidad a los dos ensayos^{131, 133} cuyo objetivo principal era evaluar el efecto de la progesterona vaginal para las mujeres con acortamiento del cuello uterino (RR combinado: 0,57; IC 95%: 0,40-0,80 para el parto pretérmino <33 semanas; y RR combinado: 0,54; IC 95%: 0,35-0,82 para la morbilidad neonatal). Tampoco se observó una modificación significativa de los resultados de los metaanálisis cuando se utilizaron modelos de efectos aleatorios para el parto pretérmino antes de las 33 semanas (RR 0,59; IC 95%: 0,43-0,81) o para la morbilidad neonatal (RR 0,59; IC 95%: 0,41-0,83). No se realizaron análisis de sensibilidad en función de la calidad del ensayo porque se consideró que todos los ensayos tenían un bajo riesgo de sesgo. En ninguno de los gráficos en embudo se observaron asimetrías visuales o importancia estadística ($P > 0,10$ para todos, según la prueba de Egger).

Comentario

Principales hallazgos del estudio

La administración de progesterona vaginal a mujeres asintomáticas con detección ecográfica de acortamiento del cuello uterino en el segundo trimestre permitió: (1) una disminución significativa

de 42% de la incidencia del parto pretérmino antes de las 33 semanas (criterio de valoración principal); (2) una disminución significativa del riesgo de parto pretérmino antes de las 35, 34, 30 y 28 semanas y una tendencia a la reducción del porcentaje de partos pretérmino antes de las 36 semanas; (3) una disminución significativa del riesgo de parto pretérmino espontáneo antes de las 33 y 34 semanas; (4) un porcentaje marcadamente menor de SDR (6,1%, a diferencia de 12,5% en el grupo de placebo); (5) una reducción significativa del 43% de la morbilidad neonatal; (6) un porcentaje significativamente menor de internaciones en la UCIN (20,7% y 29,1%) y del uso de asistencia respiratoria mecánica (8,5% y 12,3%); (7) un porcentaje marcadamente menor de neonatos con peso al nacer <1500 g (8,8% y 6,5%); (8) una diferencia no significativa del porcentaje de efectos adversos para la madre (13,8% y 13,4%), interrupción del tratamiento debido a efectos adversos (2,6% y 2,6%), anomalías congénitas (1,5% y 1,7%) y discapacidad del neurodesarrollo a los 18 meses de edad (3,8% y 3,7%). Además, se mantuvo la importancia de la mayoría de los resultados cuando se limitó el análisis a las pacientes con gestación simple. Entre las pacientes con gestación doble, se observó una tendencia no significativa hacia una menor incidencia del parto pretérmino antes de las 33 semanas de gestación.

Tabla 4. Relación entre progesterona vaginal y los efectos adversos perinatales en mellizos según el método analítico utilizado

Variable	RR combinado (IC 95%)	
	Asumiendo la independencia de los neonatos	Ajuste por la falta de independencia de los neonatos
Síndrome de dificultad respiratoria	0,48 (0,21-1,09)	0,58 (0,25-1,39)
Enterocolitis necrosante	No calculable	No calculable
Hemorragia intraventricular	1,00 (0,10-10,11)	1,00 (0,05-18,19)
Sepsis neonatal comprobada	0,33 (0,06-1,67)	0,44 (0,04-4,67)
Retinopatía de prematuridad	1,42 (0,05-42,22)	1,36 (0,03-58,74)
Muerte fetal	No calculable	No calculable
Muerte neonatal	0,68 (0,23-2,02)	0,48 (0,06-3,74)
Muerte perinatal	0,68 (0,23-2,02)	0,48 (0,06-3,74)
Morbimortalidad neonatal compuesta ^a	0,52 (0,29-0,93)	0,56 (0,30-0,97)
Puntaje de Apgar a 5 min <7	1,03 (0,38-2,81)	0,88 (0,16-4,75)
Peso al nacer <1500 g	0,69 (0,34-1,39)	0,73 (0,29-1,83)
Peso al nacer <2500 g	1,11 (0,92-1,35)	1,13 (0,91-1,40)
Internación en UCIN	0,98 (0,70-1,35)	0,89 (0,60-1,31)
Asistencia respiratoria mecánica	0,68 (0,30-1,56)	0,60 (0,22-1,65)

IC: intervalo de confianza. UCIN: unidad de cuidado intensivo neonatal. RR: riesgo relativo.

a. Observación de alguno de los siguientes efectos: síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, sepsis neonatal comprobada o muerte neonatal.

No obstante, hubo una disminución significativa del riesgo de morbilidad neonatal (RR combinado: 0,52; IC 95%: 0,29-0,93). Cabe destacar que la disminución del porcentaje de partos pretérmino antes de las 33 semanas de gestación y la morbilidad neonatal se registró en mujeres sin parto pretérmino espontáneo previo y en mujeres con antecedentes de parto pretérmino espontáneo. Por último, no se observaron diferencias de eficacia cuando se utilizó una dosis de 90-100 o 200 mg/día de progesterona vaginal.

El principal efecto de la progesterona vaginal fue la disminución del porcentaje de partos pretérmino tempranos. Sin embargo, nuestros resultados permiten indicar que una fracción de los partos pretérmino tardíos (34-36 6/7 semanas) también puede evitarse con la administración de progesterona vaginal. Se requieren más estudios para analizar los motivos del efecto diferencial sobre los partos pretérmino tempranos y tardíos. Una posibilidad es la diferencia en el momento de interrupción de la administración de progesterona vaginal: a las 36

Tabla 5. Análisis de subgrupo de los efectos de la progesterona vaginal sobre el parto pretérmino <33 semanas de gestación y la morbilidad neonatal^a

Subgrupo	Parto pretérmino <33 sem. de gestación			Morbilidad neonatal compuesta ^a		
	n	RR (IC 95%)	Valor P de interacción	n	RR (IC 95%)	Valor P de interacción
Características de las pacientes						
Longitud cervical (mm)			0,32			0,93
<10	79	0,83 (0,49-1,41)		90	0,62 (0,28-1,38)	
10-20	653	0,52 (0,35-0,76)		680	0,54 (0,35-0,84)	
21-25	43	0,50 (0,10-2,41)	0,68	57	0,55 (0,26-1,19)	0,40
Antecedentes obstétricos						
Sin parto pretérmino previo	606	0,61 (0,42-0,89)		658	0,62 (0,43-0,91)	
1 parto pretérmino previo	169	0,54 (0,30-0,98)		169	0,41 (0,17-0,96)	
Edad de la madre (años)			0,85			0,31
<20	63	0,66 (0,21-2,14)		66	1,05 (0,25-4,37)	
20-34	620	0,58 (0,41-0,84)		659	0,48 (0,31-0,73)	
≥35	92	0,49 (0,20-1,15)		102	0,89 (0,33-2,36)	
Raza/grupo étnico			0,44			0,68
Caucásica	269	0,39 (0,22-0,69)		291	0,57 (0,35-0,93)	
Negra	287	0,74 (0,46-1,19)		293	0,60 (0,32-1,12)	
Asiática	157	0,53 (0,21-1,34)		159	0,87 (0,20-3,78)	
Otros	41	0,60 (0,19-1,92)		42	0,20 (0,03-1,57)	
Índice de masa corporal (kg/m ²)			0,70			0,58
<18.5	58	0,35 (0,10-1,20)		62	0,26 (0,05-1,34)	
18.5-24.9	359	0,63 (0,36-1,10)		390	0,62 (0,37-1,03)	
25.0-29.9	187	0,68 (0,39-1,19)		200	0,76 (0,39-1,47)	
≥30	159	0,49 (0,26-0,92)		163	0,46 (0,21-1,03)	
Características del ensayo						
Dosis diaria de progesterona vaginal (mg)			0,57			0,92
90-100	504	0,53 (0,33-0,85)		511	0,58 (0,35-0,95)	
200	271	0,63 (0,41-0,96)		316	0,56 (0,34-0,94)	

CI: intervalo de confianza. RR: riesgo relativo.

a. Observación de alguno de los siguientes efectos: síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, sepsis neonatal comprobada o muerte neonatal.

6/7 semanas de gestación en el ensayo más amplio, y a las 34 semanas en el ensayo de de Fonseca y col.¹³¹ No obstante, la prevención del parto pretérmino temprano resulta de importancia debido a su influencia desproporcionada sobre la morbilidad perinatal grave y las discapacidades del neurodesarrollo a largo plazo.

Se consideró que la disminución de la incidencia de parto pretérmino era un criterio indirecto de valoración de la morbimortalidad neonatal y, de hecho, en algunos ensayos el menor porcentaje de partos pretérmino no estuvo acompañado por una reducción demostrable de la frecuencia de los casos de morbilidad neonatal. Se ha postulado que una estrategia preventiva del parto pretérmino debería lograr una disminución tanto del parto pretérmino como de la morbilidad neonatal. Hassan y col.¹³³ demostraron que la reducción significativa del porcentaje de partos pretérmino antes de las 33 semanas también implicaba una disminución significativa del porcentaje de SDR del 61%, mientras que Fonseca y col.¹³¹ informaron una disminución no significativa del riesgo de SDR del 41%. No obstante, en este metaanálisis de DPI observamos que la administración de progesterona vaginal redujo significativamente el riesgo de SDR un 52%.

No se registró ninguna diferencia relevante respecto del riesgo de efectos adversos maternos, interrupción del tratamiento debido a efectos adversos o anomalías congénitas entre los grupos que recibieron progesterona vaginal y placebo. Solamente en un estudio sobre gestaciones dobles¹³⁴ se evaluaron los puntajes de desarrollo y socioemocionales a los 18 meses de edad, y no se registraron diferencias entre los neonatos que habían estado expuestos a progesterona vaginal o a placebo. Estos resultados coinciden con los de una observación no publicada de un ensayo sobre administración de progesterona vaginal durante gestaciones simples.¹⁵⁷

Análisis de subgrupo

Los análisis de subgrupo no revelaron diferencias de la eficacia de la progesterona entre los principales subgrupos clínicos de interés. Por ejemplo, para las pacientes con detección ecográfica de acortamiento del cuello uterino, con antecedentes de parto pretérmino o sin ellos, la progesterona vaginal aparentemente reduce el parto pretérmino. Por el contrario, se ha sugerido que para las pacientes con gestación simple, longitud cervical de entre 10 y 20 mm según ecografía, antecedente

de parto pretérmino, de entre 20 y 34 años, caucásicas y con un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m², el uso de progesterona vaginal podría resultar más beneficioso que para las pacientes con otras características. Si bien este análisis fue predeterminado, se debe tener precaución al interpretar los análisis de subgrupos debido al riesgo de resultados positivos o negativos falsos.^{149, 150}

Una cuestión de importancia es el rango de longitudes cervicales para el cual resulta eficaz la progesterona vaginal. Fonseca y col.¹³¹ observaron que la progesterona vaginal redujo el porcentaje de parto pretérmino espontáneo antes de las 34 semanas de gestación únicamente un 15% cuando la longitud cervical era de entre 1 y 5 mm, y un 25% cuando era de entre 6 y 10 mm, pero la magnitud del efecto fue de 75% cuando la longitud cervical era de entre 11 y 15 mm. Una explicación posible para esta diferencia es que las mujeres con cuello uterino muy corto tienen mayor probabilidad de sufrir inflamación intraamniótica y una menor respuesta a la progesterona.^{158, 159} Estas observaciones coinciden con el motivo de exclusión de pacientes con longitud cervical superior a 10 mm aplicado en el estudio informado por Hassan y col.¹³³ Un análisis de subgrupo de este metaanálisis de DPI permite sugerir que la progesterona tendría menor eficacia para las pacientes con cuello uterino de menos de 10 mm de largo. No obstante, no se registró un efecto diferencial de importancia estadística entre las pacientes con diferente longitud cervical (valor P de interacción de 0,32 para el parto pretérmino antes de las 33 semanas de gestación y 0,93 para la morbimortalidad neonatal). Por lo tanto, este resultado está sujeto a todas las limitaciones del análisis de subgrupos.^{149, 150}

Fonseca y col.¹³¹ y Hassan y col.¹³³ informaron que la administración de progesterona vaginal permitió una disminución, sin importancia estadística, del porcentaje de parto pretérmino antes de las 34 semanas y antes de las 33 semanas, respectivamente, para las pacientes con acortamiento del cuello uterino y antecedentes de parto pretérmino espontáneo. Una interpretación postulada de estos resultados es que la progesterona vaginal no disminuye la incidencia del parto pretérmino entre estas mujeres. Sin embargo, esta interpretación de los resultados no es correcta, ya que la cantidad de pacientes con antecedentes de parto pretérmino de cada ensayo era escasa. De hecho, las pacientes con antecedente de parto pretérmino antes de las 37 semanas de gestación representaron únicamente

el 15% y el 21% de las participantes de los ensayos realizados por Fonseca y col.¹³¹ y Hassan y col.¹³³, respectivamente. Además, el objetivo principal de ambos ensayos era evaluar si la administración de progesterona vaginal reduce el porcentaje de partos pretérmino en las mujeres con acortamiento del cuello uterino determinado por ecografía, y no en un subgrupo específico. Si bien la inclusión de pacientes con antecedentes de parto pretérmino no era el punto central del diseño de estos ensayos, este metaanálisis de DPI proporciona información sobre el tema, ya que gracias al mayor poder estadístico derivado de una muestra más grande fue posible demostrar que el beneficio para las pacientes con acortamiento del cuello uterino y antecedentes de parto pretérmino fue igual al de las pacientes sin estos antecedentes. No hay una explicación biológica sobre por qué la administración de progesterona no resulta beneficiosa para las pacientes sin antecedentes de parto pretérmino y acortamiento del cuello uterino.

Los resultados aquí presentados tienen implicancia clínica porque amplían la indicación de progesterona vaginal a las mujeres con antecedentes de parto pretérmino espontáneo y acortamiento del cuello uterino. Algunos investigadores sostienen que el caproato de 17 α -hidroxiprogesterona es la única intervención terapéutica eficaz para la reducción del parto pretérmino entre las mujeres con antecedentes de parto pretérmino¹⁶⁰, aunque los resultados de este metaanálisis de DPI contradicen tal conclusión. Además, en un metaanálisis reciente se informó que el cerclaje cervical (comparado con la ausencia de esta intervención) disminuye significativamente el riesgo de parto pretérmino antes de las 35 semanas de gestación un 30% (RR 0,70; IC 95%: 0,55-0,89) y la morbilidad perinatal un 36% (RR 0,64; IC 95%: 0,45-0,91) para las mujeres con gestación simple, parto pretérmino espontáneo previo y cuello uterino <25 mm.¹⁶¹ En el metaanálisis de DPI actual, la progesterona vaginal permitió una reducción significativa del riesgo de parto pretérmino antes de las 33 semanas de gestación del 46% (RR 0,54; IC 95%: 0,30-0,98) para las pacientes con gestación simple, antecedentes de parto pretérmino y acortamiento del cuello uterino determinado ecográficamente. Por lo tanto, la administración de progesterona vaginal parece ser una alternativa de tratamiento al cerclaje cervical para las pacientes con embarazo simple, acortamiento del cuello uterino y antecedentes de parto pretérmino espontáneo, para la prevención del parto pretérmino y la

morbimortalidad neonatal. La administración de progesterona vaginal no conlleva los riesgos de la anestesia o el procedimiento quirúrgico ni algunas de las complicaciones vinculadas con el cerclaje (por ej., ruptura de membranas).¹⁶²⁻¹⁷¹

Varios investigadores han analizado la función de las progestinas en las gestaciones dobles. En varios ensayos clínicos aleatorizados se evaluaron los efectos del caproato de 17 α -hidroxiprogesterona o la progesterona vaginal para la prevención del parto pretérmino en las gestaciones dobles, y todos arrojaron resultados negativos.^{126, 172-174} No obstante, el elevado porcentaje de partos pretérmino de las gestaciones dobles se debe a varias causas. Tanto en las gestaciones simples como dobles, el trabajo de parto pretérmino es sindrómico y, por lo tanto, no es realista esperar que un tratamiento disminuya todos los casos de parto pretérmino.¹⁷⁵ Por lo tanto, evaluamos la hipótesis de que la progesterona vaginal puede resultar beneficiosa para las mujeres con gestación doble y acortamiento del cuello uterino. Este metaanálisis de DPI reveló una disminución no significativa de un 30% del parto pretérmino antes de las 33 semanas de gestación (30,4% y 44,8%; RR 0,70; IC 95%: 0,34-1,44). Cabe destacar que la progesterona vaginal también permitió una disminución significativa de la morbilidad neonatal (23,9% y 39,7%; RR 0,52; IC 95%: 0,29-0,93). Creemos que se necesita con urgencia un ensayo controlado aleatorizado para analizar si la progesterona vaginal resulta beneficiosa para las mujeres con gestación doble dicoriónica y acortamiento del cuello uterino.

En los ensayos controlados aleatorizados incluidos en este metaanálisis de DPI se utilizaron tres dosis y fórmulas diferentes de progesterona vaginal: gel de progesterona con 90 mg, supositorios de progesterona con 100 mg y supositorios de progesterona con 200 mg. Para evaluar si la dosis afectó la eficacia del tratamiento, realizamos un análisis de subgrupo a fin de establecer una comparación entre las pacientes que recibieron 90-100 mg/día y las que recibieron 200 mg/día. Con ambas dosis se registró una reducción estadísticamente significativa del porcentaje de parto pretérmino antes de las 33 semanas y morbilidad neonatal. Sin embargo, el único ensayo primario donde se observó una reducción del parto pretérmino, SDR y morbilidad compuesta fue el de Hassan y col.¹³³, en el cual se utilizaron 90 mg diarios. Este hallazgo representa una prueba de eficacia de nivel 1. Los hallazgos de este metaanálisis de DPI permiten

sustentar la administración vaginal de 90 mg diarios de progesterona, ya que es la menor dosis con la cual se obtuvo una disminución del riesgo de parto pretérmino antes de las 33 semanas y la morbi-mortalidad neonatal. Las pacientes que recibieron 90 mg/día de progesterona vaginal lo hicieron en forma de gel, mientras que las pacientes que recibieron 100 o 200 mg/día de progesterona vaginal la recibieron en un supositorio. Se sabe que estos supositorios se derriten en la vagina y, con frecuencia, hay una pérdida de producto a lo largo del día. El gel se administra en forma de una preparación bioadhesiva que se aplica contra la pared vaginal y, por lo tanto, hay menor probabilidad de pérdida del compuesto activo.

Puntos fuertes y limitaciones

Varias consideraciones permiten sustentar la confiabilidad y la seguridad de los resultados aquí informados. Primero, el acceso a los datos de pacientes individuales permitió un análisis más exhaustivo que el uso de los datos publicados. La recopilación de datos de pacientes individuales permitió utilizar datos que no habían sido incluidos en los informes, mejorar la evaluación de la calidad del estudio, estandarizar los criterios de valoración, realizar un análisis de "intención de tratar" y usar métodos analíticos óptimos. Sin estos datos sobre pacientes individuales no hubiera sido posible hacer análisis de subgrupos y con diversas variables. Segundo, se utilizó una metodología rigurosa para la revisión sistemática y el metaanálisis de DPI de los ensayos controlados aleatorizados. Tercero, obtuvimos datos sobre la mayoría de las pacientes con detección ecográfica de acortamiento del cuello uterino que habían participado de ensayos controlados aleatorizados con progesterona vaginal. Contamos con datos de 775 pacientes con longitud cervical de ≤ 25 mm observada en ecografías, correspondientes a 5 estudios. No fue posible incluir en el metaanálisis los datos de aproximadamente 30 mujeres con cuello uterino ≤ 25 mm, provenientes de tres estudios donde no se midió ni se registraron datos sobre la longitud cervical. Por lo tanto, pudimos recuperar los datos individuales de al menos 96% de las pacientes con acortamiento del cuello uterino que fueron asignadas aleatoriamente para recibir progesterona vaginal o placebo. Dado que se obtuvo una proporción elevada de datos, es probable que los datos sean representativos. Cuarto, la calidad metodológica de todos los ensayos incluidos en la revisión era buena. Quinto, se comprobó

la homogeneidad clínica y estadística del criterio de valoración primario y de la mayoría de los criterios de valoración secundarios evaluados. Sexto, se realizaron análisis de subgrupo de acuerdo con las características de las pacientes en el momento de inscripción en el ensayo y de acuerdo con las características del ensayo. Por último, los análisis de sensibilidad coincidían con los resultados primarios.

No obstante, el estudio tiene limitaciones. Primero, algunos análisis de subgrupo incluyeron una cantidad reducida de pacientes. Por lo tanto, su capacidad de detección de diferencias es limitada. Segundo, en tres ensayos se evaluó el efecto de la progesterona vaginal para las mujeres con riesgo elevado de parto pretérmino, pero los investigadores no midieron el cuello uterino o no registraron datos al respecto. Sin embargo, es poco probable que la magnitud del efecto general calculada para nuestro estudio cambie al incluir las aproximadamente 30 pacientes con acortamiento del cuello uterino de tales estudios. Tercero, hasta la fecha, solamente en un estudio¹³⁴ se informaron los resultados sobre el neurodesarrollo de los niños a los 18 meses de edad. En el resumen de otro informe se sugiere que no hay pruebas de efectos adversos a los 24 meses de edad.¹⁵⁷ En conjunto, estas observaciones coinciden con la idea sostenida de que la administración de progesterona durante el embarazo no representa ningún riesgo. Esta idea deriva de los estudios donde se administró progesterona vaginal durante el primer trimestre del embarazo a pacientes que se sometían a técnicas de reproducción asistida.

Otra limitación es que la obtención de datos sobre morbilidad neonatal de los estudios no fue uniforme entre todos los estudios. Por ejemplo, en el estudio de Hassan y col.,¹³³ se recopiló información sobre displasia broncopulmonar, pero no en el estudio de Fonseca y col.¹³¹ Asimismo, en algunos estudios no se recabó información sobre el grado de hemorragia intraventricular.^{134, 136}

Rentabilidad de la intervención

Hasta el momento, en dos estudios se evaluó la rentabilidad de la medición rutinaria de la longitud cervical transvaginal y el tratamiento con progesterona vaginal para evitar el parto pretérmino y la morbi-mortalidad neonatal resultante. En 2010, Cahill y col.,¹⁷⁶ informaron que una estrategia de control universal de la longitud cervical en el momento de la ecografía de rutina de la anatomía fetal a fin de identificar a las pacientes con cuello uterino ≤ 15

mm y el tratamiento posterior con progesterona vaginal, era la estrategia más rentable y la opción prevalente de las siguientes tres alternativas: evaluación de la longitud cervical de las mujeres con mayor riesgo de parto pretérmino y tratamiento con progesterona vaginal, tratamiento según el riesgo con caproato de 17 α -hidroxiprogesterona sin evaluación, y ningún análisis ni tratamiento. Estos investigadores concluyeron que la medición universal de la longitud cervical y el tratamiento con progesterona vaginal sería el más eficaz de los enfoques analizados. Recientemente, Werner y col.¹⁷⁷ compararon la rentabilidad de las dos estrategias, sin medición de rutina de la longitud cervical y con una medición de la longitud cervical transvaginal de rutina entre las 18 y 24 semanas de gestación y posterior tratamiento con progesterona vaginal si el resultado era superior a 15 mm. En este estudio se demostró que la medición de rutina de la longitud cervical, junto con el uso de progesterona vaginal, era la estrategia dominante respecto del cuidado de rutina. Por cada 100.000 mujeres analizadas, podrían evitarse 22 casos de muerte neonatal o deficiencias neurológicas a largo plazo y podrían ahorrarse aproximadamente 19 millones de dólares. Por lo tanto, puede sugerirse que la medición universal de la longitud cervical y posterior tratamiento con progesterona vaginal es una estrategia rentable para prevenir el parto pretérmino y la morbilidad neonatal resultante. En la misma línea, Campbell¹⁷⁸ concluyó que, de acuerdo con los datos disponibles, no hacer nada para evitar el parto pretérmino ya no debería considerarse una opción.

Implicancia para la práctica

Este metaanálisis de DPI ofrece pruebas concluyentes sobre el beneficio de la progesterona vaginal para evitar el parto pretérmino y reducir la morbilidad neonatal en los casos de pacientes con acortamiento del cuello uterino determinado por ecografía. Cabe destacar que no hubo pruebas de riesgo demostrable. Este metaanálisis de DPI indica que la progesterona vaginal es eficaz para las mujeres con acortamiento del cuello uterino, con antecedentes de parto pretérmino o sin ellos. Por lo tanto, recomendamos la medición ecográfica transvaginal de la longitud cervical entre las 19 y 24 semanas de gestación. Debe evaluarse la administración de 90 mg/día de progesterona vaginal a las pacientes con acortamiento del cuello uterino, principalmente cuando la longitud cervical es de entre 10 y 20 mm, a partir de la semana 20-36 6/7 de gestación.

Implicancia para la investigación

Se necesita un ensayo controlado aleatorizado adecuado sobre las gestaciones dobles para determinar la eficacia de la progesterona vaginal en la prevención del parto pretérmino y la morbilidad neonatal en mujeres con acortamiento del cuello uterino. Los resultados de este metaanálisis permiten sugerir que la progesterona también sería beneficiosa para este subconjunto de gestaciones dobles.

Otro tema que debe ser investigado en mayor profundidad es la adecuada gestión de las mujeres con un cuello uterino extremadamente corto y signos de infección o inflamación intraamniótica subclínica (por ejemplo, pacientes con acortamiento del cuello uterino y sedimentos de líquido amniótico¹⁷⁹ o pacientes con concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias cervicales¹⁸⁰ u otros biomarcadores de infección o inflamación intraamniótica^{158, 159}). En estas circunstancias, los agentes antibióticos y antiinflamatorios pueden tener algún efecto. De hecho, es posible erradicar la infección intraamniótica de las pacientes con acortamiento del cuello uterino¹¹⁸, observaciones que coinciden con la infección experimental en primates no humanos.¹⁸¹ No se debe subestimar la complejidad del abordaje de este importante asunto clínico.

Bibliografía

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
2. Mathews TJ, Menacker F, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2002 period: linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2004;53:1-29.
3. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010;88:31-8.
4. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: final data for 2007. *Natl Vital Stat Rep* 2010;58:1-85.
5. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:773-82.
6. Ananth CV, Vintzileos AM. Maternal-fetal conditions necessitating a medical intervention resulting in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1557-63.
7. Ananth CV, Joseph KS, Demissie K, Vintzileos AM. Trends in twin preterm birth subtypes in the United States, 1989 through 2000: impact on perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1076-82.
8. Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ,

- Berghella V. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:305-15.
9. Stone J, Ferrara L, Kamrath J, et al. Contemporary outcomes with the latest 1000 cases of multifetal pregnancy reduction (MPR). *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:406.e1-4.
 10. Luke B, Brown MB. Maternal morbidity and infant death in twin vs triplet and quadruplet pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:401.e1-10.
 11. Barri PN, Coroleu B, Clua E, Tur R. Prevention of prematurity by single embryo transfer. *J Perinat Med* 2011;39:237-40.
 12. Pandian Z, Templeton A, Bhattacharya S. Modification of assisted reproduction techniques to prevent preterm birth. *Clin Obstet Gynecol* 2004;47:833-41; discussion 81-2.
 13. Adashi EY, Ekins MN, Lacoursiere Y. On the discharge of Hippocratic obligations: challenges and opportunities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:885-93.
 14. Adashi EY, Barri PN, Berkowitz R, et al. Infertility therapy-associated multiple pregnancies (births): an ongoing epidemic. *Reprod Biomed Online* 2003;7:515-42.
 15. Langhoff-Roos J, Kesmodel U, Jacobsson B, Rasmussen S, Vogel I. Spontaneous preterm delivery in primiparous women at low risk in Denmark: population based study. *BMJ* 2006; 332:937-9.
 16. Romero R. Prenatal medicine: the child is the father of the man 1996. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:636-9.
 17. Di Renzo GC. The great obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22:633-5.
 18. Romero R, Mazor M, Munoz H, Gomez R, Galasso M, Sherer DM. The preterm labor syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1994;734:414-29.
 19. Gomez R, Romero R, Nien JK, et al. Antibiotic administration to patients with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:167-73.
 20. Ma S, Yang L, Romero R, Cui Y. Varying coefficient model for gene-environment interaction: a non-linear look. *Bioinformatics* 2011;27: 2119-26.
 21. Macones GA, Parry S, Elkousy M, Clothier B, Ural SH, Strauss JF III. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1504-8; discussion 3A.
 22. Parimi N, Tromp G, Kuivaniemi H, et al. Analytical approaches to detect maternal/fetal genotype incompatibilities that increase risk of pre-eclampsia. *BMC Med Genet* 2008;9:60.
 23. Csapo AI. The 'see-saw' theory of parturition. *Ciba Found Symp* 1977;47:159-210.
 24. Kerenyi T. Forgotten "father of progesterone." *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:e10-1.
 25. Csapo A. The luteo-placental shift, the guardian of pre-natal life. *Postgrad Med J* 1969;45:57-64.
 26. Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:759-65.
 27. Romero R. Prevention of spontaneous preterm birth: the role of sonographic cervical length in identifying patients who may benefit from progesterone treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:675-86.
 28. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006;113(Suppl):17-42.
 29. Elovitz MA, Mrinalini C. The use of progestational agents for preterm birth: lessons from a mouse model. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1004-10.
 30. Carbonne B, Dallot E, Haddad B, Ferré F, Cabrol D. Effects of progesterone on prostaglandin E(2)-induced changes in glycosaminoglycan synthesis by human cervical fibroblasts in culture. *Mol Hum Reprod* 2000;6:661-4.
 31. Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G, Dante G, Volpe A. Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:453.e1-4; discussion 21.
 32. Denison FC, Calder AA, Kelly RW. The action of prostaglandin E2 on the human cervix: stimulation of interleukin 8 and inhibition of secretory leukocyte protease inhibitor. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:614-20.
 33. Kelly RW, Leask R, Calder AA. Choriodecidual production of interleukin-8 and mechanism of parturition. *Lancet* 1992;339:776-7.
 34. Rajabi M, Solomon S, Poole AR. Hormonal regulation of interstitial collagenase in the uterine cervix of the pregnant guinea pig. *Endocrinology* 1991;128:863-71.
 35. Rodriguez HA, Kass L, Varayoud J, et al. Collagen remodeling in the guinea-pig uterine cervix at term is associated with a decrease in progesterone receptor expression. *Mol Hum Reprod* 2003;9:807-13.
 36. Sato T, Ito A, Mori Y, Yamashita K, Hayakawa T, Nagase H. Hormonal regulation of collagenolysis in uterine cervical fibroblasts: modulation of synthesis of procollagenase, prostromelysin and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) by progesterone and oestradiol-17 beta. *Biochem J* 1991;275:645-50.
 37. Uldbjerg N, Ekman G, Malmstrom A, Olsson K, Ulmsten U. Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans, and collagenolytic activity. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:662-6.
 38. Stjernholm Y, Sahlin L, Akerberg S, et al. Cervical ripening in humans: potential roles of estrogen, progesterone, and insulin-like growth factor-I. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174: 1065-71.
 39. Naftolin F, Stubblefield P. Dilatation of the uterine cervix: connective tissue biology and clinical management. New York, NY: Raven Press Books; 1980.
 40. Chwalisz K, Benson M, Scholz P, Daum J, Beier HM, Hegele-Hartung C. Cervical ripening with the cyto-

- kines interleukin 8, interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha in guineapigs. *Hum Reprod* 1994;9:2173-81.
41. Chwalisz K, Garfield RE. Regulation of the uterus and cervix during pregnancy and labor: role of progesterone and nitric oxide. *Ann N Y Acad Sci* 1997;828:238-53.
 42. Chwalisz K, Garfield RE. Nitric oxide as the final metabolic mediator of cervical ripening. *Hum Reprod* 1998;13:245-8.
 43. Mahendroo MS, Cala KM, Russell DW. 5 Alpha-reduced androgens play a key role in murine parturition. *Mol Endocrinol* 1996;10: 380-92.
 44. Mahendroo MS, Porter A, Russell DW, Word RA. The parturition defect in steroid 5 alpha-reductase type 1 knockout mice is due to impaired cervical ripening. *Mol Endocrinol* 1999;13:981-92.
 45. Word RA, Li XH, Hnat M, Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med* 2007;25:69-79.
 46. Garfield RE, Puri CP, Csapo AI. Endocrine, structural, and functional changes in the uterus during premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:21-7.
 47. Saito Y, Takahashi S, Maki M. Effects of some drugs on ripening of uterine cervix in nonpregnant castrated and pregnant rats. *Tohoku J Exp Med* 1981;133:205-20.
 48. Elovitz M, Wang Z. Medroxyprogesterone acetate, but not progesterone, protects against inflammation-induced parturition and intrauterine fetal demise. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:693-701.
 49. Ito A, Imada K, Sato T, Kubo T, Matsushima K, Mori Y. Suppression of interleukin 8 production by progesterone in rabbit uterine cervix. *Biochem J* 1994;301:183-6.
 50. Marx SG, Wentz MJ, Mackay LB, et al. Effects of progesterone on iNOS, COX-2, and collagen expression in the cervix. *J Histochem Cytochem* 2006;54:623-39.
 51. Stiemer B, Elger W. Cervical ripening of the rat in dependence on endocrine milieu; effects of antigestagens. *J Perinat Med* 1990;18: 419-29.
 52. Zuidema LJ, Khan-Dawood F, Dawood MY, Work BA Jr. Hormones and cervical ripening: dehydroepiandrosterone sulfate, estradiol, estriol, and progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1252-4.
 53. Chwalisz K, Shi Shao O, Neff G, Elger J. The effect of antigestagen ZK 98, 199 on the uterine cervix. *Acta Endocrinol* 1987;283:113.
 54. Elliott CL, Brennand JE, Calder AA. The effects of mifepristone on cervical ripening and labor induction in primigravidae. *Obstet Gynecol* 1998;92:804-9.
 55. Norman J. Antiprogesteroes. *Br J Hosp Med* 1991;45:372-5.
 56. Giacalone PL, Daures JP, Faure JM, Boulou P, Hedon B, Laffargue F. The effects of mifepristone on uterine sensitivity to oxytocin and on fetal heart rate patterns. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:30-4.
 57. Hegele-Hartung C, Chwalisz K, Beier HM, Elger W. Ripening of the uterine cervix of the guinea-pig after treatment with the progesterone antagonist onapristone (ZK 98.299): an electron microscopic study. *Hum Reprod* 1989;4:369-77.
 58. Stenlund PM, Ekman G, Aedo AR, Bygdeman M. Induction of labor with mifepristone-a randomized, double-blind study versus placebo. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78: 793-8.
 59. Stys SJ, Clewell WH, Meschia G. Changes in cervical compliance at parturition independent of uterine activity. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130:414-8.
 60. Wolf JP, Sinosich M, Anderson TL, Ulmann A, Baulieu EE, Hodgen GD. Progesterone antagonist (RU 486) for cervical dilation, labor induction, and delivery in monkeys: effectiveness in combination with oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:45-7.
 61. Allan GF, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. Ligand-dependent conformational changes in the progesterone receptor are necessary for events that follow DNA binding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:11750-4.
 62. Beato M. Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 1989;56:335-44.
 63. Brosens JJ, Tullet J, Varshochi R, Lam EW. Steroid receptor action. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:265-83.
 64. Henderson D, Wilson T. Reduced binding of progesterone receptor to its nuclear response element after human labor onset. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:579-85.
 65. Merlino AA, Welsh TN, Tan H, et al. Nuclear progesterone receptors in the human pregnancy myometrium: evidence that parturition involves functional progesterone withdrawal mediated by increased expression of progesterone receptor-A. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 1927-33.
 66. Oh SY, Kim CJ, Park I, et al. Progesterone receptor isoform (A/B) ratio of human fetal membranes increases during term parturition. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1156-60.
 67. Power RF, Conneely OM, O'Malley BW. New insights into activation of the steroid hormone receptor superfamily. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:318-23.
 68. Cabrol D, Carbonne B, Bienkiewicz A, Dallot E, Alj AE, Cedard L. Induction of labor and cervical maturation using mifepristone (RU 486) in the late pregnant rat. Influence of a cyclooxygenase inhibitor (Diclofenac). *Prostaglandins* 1991;42:71-9.
 69. Tsai MJ, O'Malley BW. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Annu Rev Biochem* 1994; 63:451-86.
 70. Vegeto E, Shahbaz MM, Wen DX, Goldman ME, O'Malley BW, McDonnell DP. Human progesterone receptor A form is a cell- and promoter- specific repressor of human progesterone receptor B function. *Mol Endocrinol* 1993;7: 1244-55.
 71. Denner LA, Weigel NL, Maxwell BL, Schrader WT, O'Malley BW. Regulation of progesterone receptor-mediated transcription by phosphorylation. *Science* 1990;250:1740-3.

72. Fomin VP, Cox BE, Word RA. Effect of progesterone on intracellular Ca²⁺ homeostasis in human myometrial smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1999;276:C379-85.
73. McEwen BS. Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity. *Trends Pharmacol Sci* 1991;12:141-7.
74. Meizel S, Turner KO. Progesterone acts at the plasma membrane of human sperm. *Mol Cell Endocrinol* 1991;77:R1-5.
75. Mesiano S, Chan EC, Fitter JT, Kwek K, Yeo G, Smith R. Progesterone withdrawal and estrogen activation in human parturition are coordinated by progesterone receptor A expression in the myometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2924-30.
76. Schumacher M. Rapid membrane effects of steroid hormones: an emerging concept in neuroendocrinology. *Trends Neurosci* 1990;13: 359-62.
77. Condon JC, Jeyasuria P, Faust JM, Wilson JW, Mendelson CR. A decline in the levels of progesterone receptor coactivators in the pregnant uterus at term may antagonize progesterone receptor function and contribute to the initiation of parturition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:9518-23.
78. Chapman NR, Kennelly MM, Harper KA, Europe-Finner GN, Robson SC. Examining the spatio-temporal expression of mRNA encoding the membrane-bound progesterone receptor alpha isoform in human cervix and myometrium during pregnancy and labor. *Mol Hum Reprod* 2006;12:19-24.
79. Madsen G, Zakar T, Ku CY, Sanborn BM, Smith R, Mesiano S. Prostaglandins differentially modulate progesterone receptor-A and -B expression in human myometrial cells: evidence for prostaglandin-induced functional progesterone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1010-3.
80. Condon JC, Hardy DB, Kovacic K, Mendelson CR. Upregulation of the progesterone receptor (PR)-C isoform in laboring myometrium by activation of nuclear factor-kappaB may contribute to the onset of labor through inhibition of PR function. *Mol Endocrinol* 2006;20: 764-75.
81. Falkenstein E, Norman AW, Wehling M. Mannheim classification of nongenomically initiated (rapid) steroid action(s). *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2072-5.
82. Bennett P, Allport V, Loudon J, Elliott C. Prostaglandins, the fetal membranes and the cervix. *Front Horm Res* 2001;27:147-64.
83. Kofinas AD, Rose JC, Koritnik DR, Meis PJ. Progesterone and estradiol concentrations in nonpregnant and pregnant human myometrium: effect of progesterone and estradiol on cyclic adenosine monophosphate-phosphodiesterase activity. *J Reprod Med* 1990;35:1045-50.
84. Losel R, Wehling M. Nongenomic actions of steroid hormones. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4:46-56.
85. Losel RM, Falkenstein E, Feuring M, et al. Nongenomic steroid action: controversies, questions, and answers. *Physiol Rev* 2003;83: 965-1016.
86. Perusquia M, Garcia-Yanez E, Ibanez R, Kubli-Garfias C. Non-genomic mechanism of action of delta-4 and 5-reduced androgens and progestins on the contractility of the isolated rat myometrium. *Life Sci* 1990;47:1547-53.
87. Sager G, Orbo A, Jaeger R, Engstrom C. Non-genomic effects of progestins-inhibition of cell growth and increased intracellular levels of cyclic nucleotides. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;84:1-8.
88. Ekman-Ordeberg G, Stjernholm Y, Wang H, Stygar D, Sahlin L. Endocrine regulation of cervical ripening in humans - potential roles for gonadal steroids and insulin-like growth factor-I. *Steroids* 2003;68:837-47.
89. Blackmore PF, Neulen J, Lattanzio F, Beebe SJ. Cell surface-binding sites for progesterone mediate calcium uptake in human sperm. *J Biol Chem* 1991;266:18655-9.
90. Fernandes MS, Pierron V, Michalovich D, et al. Regulated expression of putative membrane progesterin receptor homologues in human endometrium and gestational tissues. *J Endocrinol* 2005;187:89-101.
91. Grazzini E, Guillon G, Mouillac B, Zingg HH. Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesterone. *Nature* 1998;392: 509-12.
92. Haukkamaa M. High affinity progesterone binding sites of human uterine microsomal membranes. *J Steroid Biochem* 1984;20: 569-73.
93. Karteris E, Zervou S, Pang Y, et al. Progesterone signaling in human myometrium through two novel membrane G protein-coupled receptors: potential role in functional progesterone withdrawal at term. *Mol Endocrinol* 2006; 20:1519-34.
94. Lye SJ, Porter DG. Demonstration that progesterone 'blocks' uterine activity in the ewe in vivo by a direct action on the myometrium. *J Reprod Fertil* 1978;52:87-94.
95. Challis JR, Patel FA, Pomini F. Prostaglandin dehydrogenase and the initiation of labor [Review]. *J Perinat Med* 1999;27:26-34.
96. Modi DN, Shah C, Puri CP. Non-genomic membrane progesterone receptors on human spermatozoa. *Soc Reprod Fertil Suppl* 2007; 63:515-29.
97. Andersson S, Minjarez D, Yost NP, Word RA. Estrogen and progesterone metabolism in the cervix during pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2366-74.
98. Yellon SM, Ebner CA, Elovitz MA. Medroxyprogesterone acetate modulates remodeling, immune cell census, and nerve fibers in the cervix of a mouse model for inflammation-induced preterm birth. *Reprod Sci* 2009;16:257-64.
99. Cicinelli E, de Ziegler D. Transvaginal progesterone: evidence for a new functional 'portal system' flowing from the vagina to the uterus. *Hum Reprod Update* 1999;5:365-72.
100. Romero R, Scoccia B, Mazor M, Wu YK, Benveniste R. Evidence for a local change in the progesterone/estrogen ratio in human parturition at term. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159: 657-60.

101. Mitchell BF, Mitchell JM, Chowdhury J, Tougas M, Engelen SM, Senff N, et al. Metabolites of progesterone and the pregnane X receptor: a novel pathway regulating uterine contractility in pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1304-13; discussion 1313-5. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(3 Pt 1):899.
102. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163: 859-67.
103. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996;334:567-72.
104. Hassan SS, Romero R, Berry SM, et al. Patients with an ultrasonographic cervical length < or = 15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1458-67.
105. To MS, Skentou C, Liao AW, Cacho A, Nicolaides KH. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:200-3.
106. Celik E, To M, Gajewska K, Smith GC, Nicolaides KH. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:549-54.
107. Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:579-87.
108. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203: 128.e1-12.
109. Vaisbuch E, Romero R, Erez O, et al. Clinical significance of early (<20 weeks) vs late (20-24 weeks) detection of sonographic short cervix in asymptomatic women in the mid-trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:471-81.
110. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:312-7.
111. Taipale P, Hiilesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks' gestation and the risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1998;92:902-7.
112. Heath VC, Daskalakis G, Zagaliki A, Carvalho M, Nicolaides KH. Cervicovaginal fibronectin and cervical length at 23 weeks of gestation: relative risk of early preterm delivery. *BJOG* 2000;107:1276-81.
113. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:1849-53.
114. To MS, Palaniappan V, Skentou C, Gibb D, Nicolaides KH. Elective cerclage vs ultrasound-indicated cerclage in high-risk pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19: 475-7.
115. Alfirevic Z, Allen-Coward H, Molina F, Vinuesa CP, Nicolaides K. Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:47-50.
116. Gomez R, Romero R, Medina L, et al. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:350-9.
117. Gomez R, Romero R, Nien JK, et al. A short cervix in women with preterm labor and intact membranes: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:678-89.
118. Hassan S, Romero R, Hendler I, et al. A sonographic short cervix as the only clinical manifestation of intra-amniotic infection. *J Perinat Med* 2006;34:13-9.
119. Kusanovic JP, Espinoza J, Romero R, et al. Clinical significance of the presence of amniotic fluid 'sludge' in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:706-14.
120. Palma-Dias RS, Fonseca MM, Stein NR, Schmidt AP, Magalhaes JA. Relation of cervical length at 22-24 weeks of gestation to demographic characteristics and obstetric history. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:737-44.
121. Tekesin I, Eberhart LH, Schaefer V, Wallwiener D, Schmidt S. Evaluation and validation of a new risk score (CLEOPATRA score) to predict the probability of premature delivery for patients with threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:699-706.
122. To MS, Skentou CA, Royston P, Yu CK, Nicolaides KH. Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:362-7.
123. Owen J, Yost N, Berghella V, et al. Midtrimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001;286:1340-8.
124. Keirse MJ. Progesterone and preterm: seventy years of "deja vu" or "still to be seen"? *Birth* 2004;31:230-5.
125. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:419-24.
126. Hartikainen-Sorri AL, Kauppila A, Tuimala R. Inefficacy of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of prematurity in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980;56:692-5.

127. Hauth JC, Gilstrap LC III, Brekken AL, Hauth JM. The effect of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate on pregnancy outcome in an active-duty military population. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:187-90.
128. Johnson JW, Austin KL, Jones GS, Davis GH, King TM. Efficacy of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. *N Engl J Med* 1975;293:675-80.
129. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2379-85.
130. Yemini M, Borenstein R, Drazzen E, et al. Prevention of premature labor by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:574-7.
131. 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* 2007;357:462-9.
132. DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:697-705.
133. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, 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.
134. Rode L, Klein K, Nicolaides K, Krampfl-Bettelheim 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.
135. Klein K, Rode L, Nicolaides K, Krampfl-Bettelheim E, Tabor A. Vaginal micronized progesterone and the risk of preterm delivery in high-risk twin pregnancies-secondary analysis of a placebo-controlled randomized trial and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:281-7.
136. 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* 2011;283:423-9.
137. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies. En: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.
138. Stewart LA, Parmar MK. Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference? *Lancet* 1993;341:418-22.
139. Thompson SG, Higgins JP. Treating individuals 4: can meta-analysis help target interventions at individuals most likely to benefit? *Lancet* 2005;365:341-6.
140. Sutton AJ, Kendrick D, Coupland CA. Meta-analysis of individual- and aggregate-level data. *Stat Med* 2008;27:651-69.
141. Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Metaanalysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ* 2010;340:c221.
142. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
143. Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:305-22.
144. O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:687-96.
145. Simmonds MC, Higgins JP, Stewart LA, Tierney JF, Clarke MJ, Thompson SG. Metaanalysis of individual patient data from randomized trials: a review of methods used in practice. *Clin Trials* 2005;2:209-17.
146. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in metaanalyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
147. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998;317: 1309-12.
148. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
149. Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomized controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet* 2005;365:176-86.
150. Klebanoff MA. Subgroup analysis in obstetrics clinical trials. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:119-22.
151. Berlin JA, Santanna J, Schmid CH, Szczech LA, Feldman HI. Individual patient-versus group-level data meta-regressions for the investigation of treatment effect modifiers: ecological bias rears its ugly head. *Stat Med* 2002;21:371-87.
152. Gates S, Brocklehurst P. How should randomized trials including multiple pregnancies be analyzed? *BJOG* 2004;111:213-9.
153. Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labor: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:58-63.
154. Majhi P, Bagga R, Kalra J, Sharma M. Intravaginal use of natural micronized progesterone to prevent pre-term birth: a randomized trial in India. *J Obstet Gynaecol* 2009;29:493-8.
155. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin

- pregnancy (STOPPIT): a randomized, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:2034-40.
156. Sharami SH, Zahiri Z, Shakiba M, Milani F. Maintenance therapy by vaginal progesterone after threatened idiopathic preterm labor: a randomized placebo-controlled double-blind trial. *Int J Fertil Steril* 2010;4:45-50.
 157. O'Brien JM, Steichen JJ, Phillips JA, Creasy GW. Two year infant outcomes for children exposed to supplemental intravaginal progesterone gel in utero: secondary analysis of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(S1):S223.
 158. Kiefer DG, Keeler SM, Rust OA, Wayock CP, Vintzileos AM, Hanna N. Is midtrimester short cervix a sign of intraamniotic inflammation? *Am J Obstet Gynecol* 2009;200: 374.e1-5.
 159. Vaisbuch E, Hassan SS, Mazaki-Tovi S, et al. Patients with an asymptomatic short cervix (< or = 15 mm) have a high rate of subclinical intraamniotic inflammation: implications for patient counseling. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:433.e1-8.
 160. Lockwood C. The real progesterone story. *Contemp OB/GYN* 2011;56:10-5.
 161. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011;117:663-71.
 162. Gupta M, Emary K, Impey L. Emergency cervical cerclage: predictors of success. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:670-4.
 163. Owen J, Hankins G, Iams JD, et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:375.e1-8.
 164. Fox NS, Chervenak FA. Cervical cerclage: a review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2008;63:58-65.
 165. Vidaeff AC, Ramin SM. Management strategies for the prevention of preterm birth: part II-update on cervical cerclage. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:485-90.
 166. Abenhaim HA, Tulandi T. Cervical insufficiency: re-evaluating the prophylactic cervical cerclage. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22:510-6.
 167. Zaveri V, Aghajafari F, Amankwah K, Hannah M. Abdominal versus vaginal cerclage after a failed transvaginal cerclage: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187: 868-72.
 168. Romero R, Espinoza J, Erez O, Hassan S. The role of cervical cerclage in obstetric practice: can the patient who could benefit from this procedure be identified? *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1-9.
 169. Hassan SS, Romero R, Maymon E, et al. Does cervical cerclage prevent preterm delivery in patients with a short cervix? *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1325-9.
 170. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, van Geijn HP. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:907-10.
 171. Althuisius SM, Dekker GA, van Geijn HP, Bekedam DJ, Hummel P. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial (CIPRACT): study design and preliminary results. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183: 823-9.
 172. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, et al. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007;357:454-61.
 173. Briery CM, Veillon EW, Klausner CK, et al. Progesterone does not prevent preterm births in women with twins. *South Med J* 2009;102:900-4.
 174. Combs CA, Garite T, Maurel K, Das A, Porto M. 17-Hydroxyprogesterone caproate for twin pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204: 211.e1-8.
 175. Romero R, Gomez R, Mazor M, Ghezzi F, Yoon BH. The preterm labor syndrome. In: Elder M, Romero R, Lamont R, eds. *Preterm labor*. New York, NY: Churchill Livingstone; 1997: 29-49.
 176. Cahill AG, Odibo AO, Caughey AB, et al. Universal cervical length screening and treatment with vaginal progesterone to prevent preterm birth: a decision and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:548. e1-8.
 177. Werner EF, Han CS, Pettker CM, et al. Universal cervical length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:32-7.
 178. Campbell S. Universal cervical-length screening and vaginal progesterone prevents early preterm births, reduces neonatal morbidity and is cost saving: doing nothing is no longer an option. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:1-9.
 179. Romero R, Schaudinn C, Kusanovic JP, et al. Detection of a microbial biofilm in intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198: 135.e1-5.
 180. Sakai M, Shiozaki A, Tabata M, et al. Evaluation of effectiveness of prophylactic cerclage of a short cervix according to interleukin-8 in cervical mucus. *Am J Obstet Gynecol* 2006: 194:14-9.
 181. Gravett MG, Adams KM, Sadowsky DW, et al. Immunomodulators plus antibiotics delay preterm delivery after experimental intraamniotic infection in a nonhuman primate model. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:518. e1-8.
- Para citar este artículo: Romero R, Nicolaidis K, Conde-Agudelo A, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:124.e1-19.