

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Utilización del caproato de hidroxiprogesterona en la prevención del trabajo de parto pretérmino

Carlos Arturo Vivas, M.D.**

Jenny Constanza Celis Tellez*, Karen Elena Puentes Rodríguez *, Víctor Julio Varón Garzón*, Diana Paola Ospina Vanegas*

*Estudiante cuarto año de Medicina. Universidad del Tolima. Ibagué (Colombia)

**Profesor Universidad del Tolima (Colombia)

Resumen



Objetivo

Revisar la literatura disponible acerca de la eficacia en la utilización del 17 caproato de hidroxiprogesterona en la prevención del parto pretérmino.

Metodología

Se realizó una búsqueda de artículos relevantes en inglés, en la base de datos de PubMed, Science Direct, Proquest, Cochrane y en diferentes revistas médicas usando las palabras claves Parto pretérmino, caproato de hidroxiprogesterona y progesterona.

Algunas referencias de los artículos seleccionados fueron así mismo consultadas para bibliografía adicional.

Resultados

El parto prematuro antes de las 37 semanas de gestación es un problema frecuente en la atención obstétrica. Los neonatos prematuros presentan un mayor riesgo de muerte en su primer año de vida y los que sobreviven tienen mayor riesgo de reingreso hospitalario y de presentar resultados adversos.

El trabajo de parto pretérmino es producido por múltiples factores. Estudios han evidenciado algunos marcadores bioquímicos que podrían relacionarse con el riesgo de producirse parto pretérmino (citoquinas, marcadores de estrés como la hormona liberadora de corticotropina, estriol salival, fibronectina oncofetal) y que podrían dar una luz acerca de la prevención de esta patología. La progesterona tiene una función en el mantenimiento del embarazo y se considera que actúa por inhibición de la actividad del músculo

liso en el útero, sugiriéndose que existe un retiro “funcional” de la progesterona antes de iniciar el trabajo de parto. Aunque aún no se ha dilucidado completamente este mecanismo, estudios recientes realizados con una adecuada metodología han demostrado la utilidad de la 17 – alfa hidroxiprogesterona caproato (derivado sintético de la progesterona) en la prevención del parto pretérmino en aquellas mujeres que tengan factores de riesgo o antecedentes de éste.

Conclusiones

El tratamiento profiláctico con 17 – caproato de hidroxiprogesterona es efectivo en la prevención del parto pretérmino, especialmente en aquellas mujeres con antecedente de parto pretérmino y que se encuentren en edades gestacionales entre las 32 y las 37 semanas, disminuyendo la morbi – mortalidad neonatal.

Palabras Clave

Parto pretérmino, caproato de hidroxiprogesterona, progesterona.

Abstract

Objective

To review the available literature about the use and effectiveness of the 17-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of preterm labor.

Design:A search was made for relevant articles in the databases of PubMed, Science Direct, Proquest, Cochrane and in different medical journals. Some references of selected articles were likewise consulted for further reading. **Result (s):**Preterm birth before 37 weeks gestation is a common problem in obstetric care. Premature infants are at increased risk of death in their first year of life and those who survive have higher rates of hospital readmission and adverse outcomes.

Preterm labor is caused by multiple factors. Studies have shown some biochemical markers that might be related to the occurrence of preterm delivery (cytokines, markers of stress such as corticotropin-releasing hormone, estriol salivary, oncofetal fibronectin) and could shed light on the prevention of this disease. Progesterone plays a role in the maintenance of pregnancy and it is thought to act by inhibiting the activity of smooth muscle in the uterus,

suggesting that there is a “functional” withdrawal of the progesterone before starting labor. Although this mechanism has not yet fully elucidated, recent studies with adequate methodology have demonstrated the usefulness of 17 - alpha hydroxyprogesterone caproate (a synthetic derivative of progesterone) in preventing preterm delivery in women who have risk factors or history of them.

Conclusion(s):Prophylactic treatment with 17 - hydroxyprogesterone caproate is effective for preventing preterm delivery, especially in women with a history of preterm delivery and gestational ages between 32 and 37 weeks, reducing the morbidity - mortality neonatal

Key Words:

Preterm delivery, hydroxyprogesterone caproate, progesterone

Introducción

El parto prematuro antes de las 37 semanas de gestación es un problema frecuente en la atención obstétrica, con una incidencia del 6% - 10% (1). En Australia, aproximadamente el 8% de los neonatos fueron prematuros en el año 2000, y el 2.7% de estos partos ocurrieron antes de las 34 semanas de gestación (2). En Estados Unidos, los porcentajes son similares, con una tasa de partos prematuros del 12.1%. Aunque menos del 2% de estos neonatos nacieron antes de las 32 semanas de gestación (3), son estos quienes presentan un mayor riesgo de complicaciones en la infancia y contribuyen con más del 50% de la mortalidad perinatal global (2).

Los neonatos prematuros presentan un mayor riesgo de muerte en su primer año de vida (3) y los que sobreviven tienen mayor riesgo de ingreso hospitalario (4) y de presentar resultados adversos como parálisis cerebral y discapacidad a largo plazo (5), lo que genera una carga de enfermedad importante para la comunidad (6).

La progesterona tiene una función en el mantenimiento del embarazo (7) y se considera que actúa por inhibición de la actividad del músculo liso en el útero (8). En muchas especies animales, se produce una reducción de la progesterona circulante antes del inicio del trabajo de parto. Aunque no se ha demostrado que estos cambios se presentan en las mujeres, “se ha sugerido que existe un retiro “funcional” de la progesterona

relacionado con los cambios en la expresión de los receptores de progesterona en el útero" (9). Hay informes recientes en la literatura que recomiendan el uso de progesterona para reducir el riesgo de parto prematuro (10), reavivando el interés que existe desde la década de 1960. (11)

Esta revisión se ha realizado con el fin evaluar la efectividad de la administración del caproato de hidroxiprogesterona en la prevención del trabajo de parto pretérmino.

Metodología

Se realizó una búsqueda de artículos relevantes en la base de datos de PubMed, Science Direct, Proquest, Cochrane y en diferentes revistas médicas como la American Journal of Obstetrics and Gynecology, Pediatrics, New England Journal of Medicine, entre otras. Algunas referencias de los artículos seleccionados fueron consultadas para bibliografía adicional.

Resultados de la búsqueda

Fisiopatología del parto pretérmino

El trabajo de parto pretérmino tiene una causa multifactorial, (12) y es el final del camino de una serie de alteraciones fetales o maternas, generando así una serie de eventos fisiopatológicos que llevan a un aumento de citoquinas proinflamatorias principalmente en el líquido amniótico.

El punto crítico en la asociación entre reacción inflamatoria y el trabajo de parto pretérmino es en la producción de metabolitos de ácido araquidónico en respuesta a las citoquinas, debido a que se produce prostaglandina E₂ que es un potente uterotónico y que puede terminar en la producción de los cambios necesarios para el parto pretérmino. Las citoquinas inflamatorias aumentan también la expresión de proteasas, que degradan la matriz colágena (colagenasas) y estimulan la producción de IL-8 en amnios, corion, decidua y cuello uterino, con reclutamiento de polimorfonucleares y liberación de elastasas; produciendo cambios en el cuello, separación del corion de la decidua y ruptura prematura de membranas. (13) Debido a que el sistema endocrino y el sistema inmune se regulan mutuamente, parece ser que la hormona liberadora de corticotropina (CRH) es un mecanismo de regulación de liberación de citoquinas y viceversa.

Otros autores mencionan la existencia de una vía general común que implica la inversión de la razón estrógenos - progesterona, causando cambios claves, requeridos antes del parto a término y pretérmino; estos mecanismos aun están poco caracterizados en seres humanos ya que el proceso no se puede investigar directamente.

Los cambios incluyen la preparación del miometrio para la contractilidad coordinada del trabajo de parto, estimulación de la producción decidual de agentes que promueven la contractilidad uterina y maduración cervicouterina por el proceso de modificación de la sustancia fundamental y colagenólisis. (14)

El estrés en la gestante y el feto libera hormonas suprarrenales e hipotalámicas, que intensifican la liberación de CRH de placenta, decidua, amnios y corion. Múltiples estudios han encontrado una relación de esta elevación de CRH y la producción de prostaglandinas, actuando como efector paracrino. Igualmente, se ha visto una correlación entre la producción de IL-1 y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (15).

El incremento de proteasas y prostanoides, por cualquier factor, antes de tiempo, origina el trabajo de parto pretérmino (16). La disminución de flujo sanguíneo al útero produce isquemia uteroplacentaria, que lleva a lesión de los tejidos por peróxidos lípidos y radicales libres de oxígeno, que producen endotelina, prostanoides y proteasas; o estrés fetal y aumento de la CRH. La hemorragia decidual puede actuar en la vía de la insuficiencia placentaria y/o en la del estrés fetal por la hipoxemia.

Marcadores bioquímicos como marcadores de parto pretérmino

El parto pretérmino libera una serie de marcadores bioquímicos que nos pueden dar luz del inicio de este proceso o el riesgo del desarrollo de este en el embarazo. Algunos de estos son:

La infección desencadena la cascada de citoquinas produciendo activación del sistema amniocoriodecidual, produciendo interleuquina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (FNT) e interleuquina 6 (IL-6). La IL-1, IL-6 activan la producción de IL-8 a través de los macrófagos, quienes a su vez liberan proteasas y colagenasas. Estas últimas aumentan la actividad coriodecidual llevando a la producción de fibronectina que indica injuria o degradación de la interfase coriodeci-

dual. El incremento de la concentración de IL-6 en el líquido amniótico y la expresión de dicha interleucina en la placenta se han vinculado con TPP, particularmente en la presencia de infecciones intraamnióticas. (17).

Lockwood realizó medición de IL-6 cervical y vaginal por inmunoválculo y determinó como valor positivo un valor de IL-6 > 250 pg/mL y encontró sensibilidad de 50% (33,2%-66,8%), especificidad: 85% (78,8%-91,2%), VPP= 47,2% (30,9%-63,5%), y VPN=86,4% (80,4%-92,4%). En conclusión, es una prueba con baja sensibilidad, pero buena especificidad que permite identificar mujeres que más adelante tendrán parto antes del término. (18).

Algunos marcadores de estrés como la CRH que se libera cuando se produce estrés a nivel fetal debido a infección. Ésta intensifica la producción de prostanoídes por las células aisladas del corion, amnios y la decidua, compartiendo el mismo mecanismo bioquímico que ocurre en el parto a término.

Se realizó una medición en plasma materno de CRH en mujeres con amenaza de PP entre las 28 y 36 semanas que tuvieron parto en 24 horas. En promedio, la CRH fue 2-3 veces más alta en las mujeres con signos de amenaza de PP entre las 28 y 36 semanas y que tuvieron parto en las 24 horas siguientes a la medición. (19). Se requiere una futura evaluación de la potencial interacción del cortisol libre y la CRH en la patogénesis de PP.

El estriol es un estrógeno especial, es el estrógeno del embarazo. Hace años se determinó que casi 90% de los precursores de estriol en la circulación materna provienen del feto. Estudios iniciales muestran que el estriol se aumenta dos a cuatro semanas antes del parto. En saliva los valores mayores o iguales a 2.1 mg /ml poseen una sensibilidad: 40%, especificidad del 93%, VPP: 19%, VPN: 97%. (20)

La fibronectina oncofetal es parte de una clase de glucoproteínas que se encuentran en el plasma y la matriz extracelular. Se encuentra en la placenta y los tejidos fetales y su presencia en el líquido cervicouterino y vaginal la hace un marcador potencialmente importante en el trabajo de parto pretérmino. Aparentemente participa en la implantación y unión uteroplacentaria. Cuando se pierde la continuidad en la interfase coriodecidual, esta sustancia pasa a las secreciones cervicouterina y vaginal. La frecuencia de aparición de esta proteína antes de la semana

20 es común, pero después sólo aparece en 10% de los embarazos, esto fue evidenciado por Lockwood y Feinberg en 1991. Un valor mayor de 50 ng/ml parece ser el límite para distinguir el riesgo de parto pretérmino. Entre las semanas 24 y 36, en secreciones vaginales, antecede al parto en 3 o más semanas con una sensibilidad de 82%, especificidad de 83%, VPP: 83%, VPN: 81% (21). Los tres mejores predictores para el trabajo de parto pretérmino, de acuerdo a la evidencia en los estudios son: cervicometría menor de 25 mm (RR 6,5), Fibronectina fetal (RR 6,7) y antecedente de Parto Pretérmino (RR 6,4).

Caproato de hidroxiprogesterona

La 17 – alfa hidroxiprogesterona caproato (17 OHP – C) es un derivado de la 17 – hidroxiprogesterona que pertenece al grupo de las progestinas sintéticas. La estructura química de la 17 OHP – C es muy similar a la de la progesterona natural, por lo que es comúnmente usada de forma intramuscular para prevenir el trabajo de parto pretérmino. La vida media de la progesterona (así mismo del 17 OHP – C) está estimada en 7.8 días.

La ruta de administración juega un importante rol en el perfil de seguridad y eficacia de la droga. La progesterona oral no debe ser usada para la prevención del parto pretérmino debido a su metabolismo de primer paso hepático, faltan datos sobre su eficacia por ésta vía, además de la alta tasa de efectos secundarios y la extrema variabilidad de las concentraciones plasmáticas. La administración transvaginal excluye el metabolismo de primer paso y está asociada con una rápida absorción, alta biodisponibilidad y efectos endometriales locales, demostrando altas y mejores concentraciones de progesterona, siendo la ruta preferida en muchos casos (22). Aunque esta ruta no provoca dolor local ni muchos efectos adversos, si está relacionada con alta variabilidad en las concentraciones plasmáticas.

El hígado humano es el principal responsable del metabolismo de drogas y xenobióticos. Sin embargo, durante el embarazo, la placenta actúa como una barrera funcional gracias a sus enzimas metabólicas y a sus transportadores de salida, que protegen al feto de drogas y toxinas ambientales. Las enzimas metabólicas placentarias pueden contribuir con hasta 10% del metabolismo de la droga. Se demuestra así que los metabolitos formados por el tejido placentario son más accesibles a la circulación fetal que aquellos ormadados por el hígado materno (23).

Estudios comparativos recientes realizados entre tejidos placentarios y hepáticos humanos y de babuino indican que se forman aproximadamente 21 metabolitos diferentes de la 17 OHP – C, los cuales para su formación requieren de la presencia de un sistema de regeneración dependiente de NADPH, indicando que la reacción es catalizada por una o más isoenzimas del citocromo P450 (24), siendo ésta vía la más importante para su metabolismo e interacciones farmacológicas (25). Su excreción se produce mayormente por vía renal como metabolitos conjugados y una muy pequeña fracción como la molécula entera.

Mecanismo de acción:

Las progestinas entran a la célula y se fijan a receptores de progesterona distribuidos entre el núcleo y el citoplasma en forma de monómeros. El complejo ligando – receptor se fija a un elemento de respuesta de la progesterona para activar la transcripción de un gen. Se fosforilan formando dímeros para luego activar secuencias genómicas en el núcleo, modificando la expresión de determinados genes (26). El papel de la progesterona en el embarazo es incierto. Sin embargo, es conocido el efecto de ésta en el miometrio mediante dos mecanismos: suprime la acción de los receptores de estrógenos por inhibir el reemplazo de receptores citosólicos de estrógenos, y ejerce un efecto directo en el proceso de biosíntesis de éstos en el útero a través de su propio receptor celular. (27,28,29)

Adecuadas concentraciones en el miometrio de 17 OHP – C son capaces de contrarrestar la actividad de prostaglandinas, así como las propiedades de la oxitocina que ayudan a la actividad de los β agonistas. Disminuye el número y propiedades de las uniones GAP, disminuye la concentración de receptores miometriales de oxitocina, inhibe la producción de las prostaglandinas por parte del amnios – corion – decidua y se ha demostrado un incremento de la unión de la progesterona a las membranas del feto a término. (30)

Prevención del parto pretérmino

Estudios realizados antes del 2003 mostraron resultados contradictorios. En 1975 Johnson y colaboradores (31) lograron que un grupo pequeño de pacientes con alto riesgo para parto pretérmino a quienes se le aplicó 17 OHP-C no presentaron parto pretérmino, comparado con el 41 % de las pacientes del grupo control quienes

tuvieron bebés prematuros. Yemini (32) en 1985 logró resultados similares al realizar un estudio aplicando 250 mg de 17OHP-C vs placebo en 80 pacientes con riesgo para parto pretérmino, observando una disminución significativa ($p<0,01$) en la incidencia de prematuridad (16,1% vs 37,8 % respectivamente). Sin embargo otros estudios mostraron resultados diferentes. Hartikainen (33) en 1980 aplicó 17 OHP-C en pacientes con embarazo gemelar comparándolo con un grupo placebo, sin encontrar diferencias significativas en la prevención del parto pretérmino. Haulth (34) tampoco encontró ninguna diferencia en el grupo que recibió 17 OHP-C vs el placebo, en mujeres con riesgo de parto pretérmino.

Estudios posteriores con un mejor diseño epidemiológico han demostrado la utilidad de la 17OHP-C en la prevención del parto pretérmino en las mujeres con factores de riesgo para parto pretérmino. Meis (2003) realizó un estudio controlado con placebo, comprobando la eficacia del 17 OHP-C en la prevención del parto pretérmino aplicando el medicamento después de la semana 16-20 en mujeres con factores de riesgo.

El parto pretérmino tuvo una incidencia antes de la semana 37 de 36,3% en el grupo de la 17 OHP – C frente a 54,9% del placebo, parto antes de las 35 semanas 20,6% Vs 30,7% y antes de las 32 semanas 11,4% Vs 19,6%. Se concluyó entonces que la 17 OHP – C produce una reducción sustancial en la tasa de recurrencia de parto pretérmino en aquellas mujeres con alto riesgo de ésta complicación y reduce la probabilidad de complicaciones severas en el infante. (35)

Conclusiones

Desde la publicación de éstos estudios, el Instituto Nacional de Salud y Desarrollo Infantil (NI-CHD) y el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG) aprobaron el tratamiento profiláctico con 17 OHP – C en mujeres con antecedentes de parto prematuro. (36)

Sin embargo los resultados de los estudios deben tomarse con cautela y no deben ser generalizados a todas las mujeres con riesgo de parto pretérmino. Los estudios también demostraron que hay una reducción estadísticamente significativa del trabajo de parto pretérmino antes de las 37 semanas, antes de las 35 semanas y mucho mayor, antes de las 32 semanas, lo cual se traduce en una significativa disminución de la morbi – mortalidad neonatal.

Además se evidencia que, aunque la 17 OHP – C reduce significativamente la tasa de trabajo de parto pretérmino entre las mujeres con riesgo de parto pretérmino, que la reciben, la tasa de parto pretérmino se mantuvo alta (11 - 36%).

Es por esto que identificar otras causas y otros métodos de prevención el parto pretérmino sigue siendo una necesidad apremiante.

Referencias

1. Lumley, J. (2003). Defining The Problem: The Epidemiology of Preterm Birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* , 110 (20), 3-7.
2. Australian Institute of Health and Welfare. (2003). *Australia's Mothers and Babies 2000*. Sydney: Pyrrion.
3. Martin, J., Hamilton, B., Sutton, P., Ventura, S., Menacker, F., & Munson, M. (2003). Births: Final Data for 2002. *National Vital Statistics Reports* , 52 (10), 1-116.
4. Elder, D., Hagan, R., Evans, S., Benninger, H., & French, N. (1999). Hospital Admissions in the First Year of Life in Very Preterm Infants. *Journal of Paediatrics and Child Health* , 35 (2), 145-150.
5. Hack, M. (1999). Consideration of the Use of Health Status, Functional Outcome, and Quality-of-Life to Monitor Neonatal Intensive Care Practice. *Pediatrics* , 103 (E1), 319-328.
6. Kramer, M., Demissie, K., Yang, H., Platt, R., Sauvé, R., & Liston, R. (2000). The Contribution of Mild and Moderate Preterm Birth to Infant Mortality. *JAMA* , 284 (7), 843-849.
7. Haluska, G., Cooka, M., & Novy, M. (1997). Inhibition and Augmentation of Progesterone Production During Pregnancy: Effects on Parturition in Rhesus monkeys. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* , 176 (3), 682-691.
8. Simhan, H., & Caritis, S. (2007). Prevention of Preterm Delivery. *New England Journal of Medicine* , 357 (5), 477-487.
9. Astle, S., Slater, D., & Thornton, S. (2003). The Involvement of Progesterone in the Onset of Human Labour. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* , 108 (2), 177-181.
10. Da Fonseca E, Bittar RE, Carvalho MHB, et al. (2003). Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous Preterm birth in women at increased risk: A randomized placebo-controlled double-blind study. *American Journal Obstetrics and Gynecology* , 188, 419-424.
11. Levine, L. (1964). Habitual Abortion. A Con-

trolled Clinical Study of Progestational Therapy. *Western Journal of Surgical Obstetrics and Gynecology* , 72, 30-36.

12. Gyetvai, K., Hannah, M., Hodnett, E., & Ohlsson, A. (1999). Tocolytics for Preterm Labor: A Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology* , 94 (5), 869-877.
13. Hagber, H., Mallard, C., & Jacobsson, B. (2005). Role of Cytokines in Preterm Labour and Brain Injury. *BJOG* , 112 (1), 16-18.
14. Castracane, D. (2000). Endocrinology of Preterm Labor. *Clinical Obstetrics and Gynecology* , 43 (4), 717-726.
15. Wadhwa, P., Culhane, J., Rauh, V., Barve, S., Hoga, V., Sandman, C., y otros. (2001). Stress, infection and preterm birth: A biobehavioural perspective. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* , 15 (2), 17-29.
16. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, 2003, Issue 1.
17. Matsuzaki, N., Taniguchi, T., Shimoya, K., Neki, R., Okada, T., Saji, F., y otros. (1993). Placental interleukin-6 production is enhanced in intrauterine infection but not in labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* , 168 (1), 94-97.
18. Cuartas, A. (2002). Predicción de Trabajo de Parto Pretérmino Espontáneo. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* , 53 (4), 341-354.
19. Bocking, A., Challis, J., & Korebrits, C. (1999). New Approaches to the Diagnosis of Preterm Labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* , 180 (1), S247-S248.
20. McGregor, J., Heine, P., Artal, R., & al, e. (1998). Results of a prospective, blinded, multicenter trial of salivary estriol for risk of preterm labor and delivery (abstract 39). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* , 178 (S18).
21. Lockwood, C., Senye, A., Dische, R., Casal, D., Shah, K., Thung, S., y otros. (1991). Fetal Fibronectin in Cervical and Vaginal Secretions as a Predictor of Preterm Delivery. *New England Journal of Medicine* , 325 (10), 669-674.
22. Von Eye Corleta, H., Capp, E., & Cardoso, M. B. (2004). Pharmacokinetics of Natural Progesterone Vaginal Suppository. *Gynecologic and Obstetric Investigation* , 58 (2), 105-108.
23. Pasanen, M., & Pelkonen, O. (1990). Xenobiotic and steroid-metabolizing monooxygenases catalysed by cytochrome P450 and glutathione S-transferase conjugations in the human placenta and their relationships to maternal cigarette smoking. *Placenta* , 11 (1), 75-85.
24. Yan, R., Nanovskaya, T., Zharikova, O., Mattison, D., Hankins, G., & Ashmed, M. (2008). Meta

bolism of 17 alpha - hydroxyprogesterone caproate by hepatic and placental microsomes of human and baboons. *Biochemical Pharmacology*, 75 (9), 1848 - 1857.

25. Sharma, S., Junhai, O., Strom, S., Mattison, D., Caritis, S., & Venkataramanan, R. (2008). Identification of Enzymes involved in the metabolism of 17 alpha - Hydroxyprogesterone Caproate: An effective agent for prevention of Preterm Birth. *Drug Metabolism and Disposition*, 36 (9), 1896 - 1902.

26. Katzung, B. Traducción: Batalla, I. (2007). *hhh Básica y Clínica* (Décima Edición ed.). México: El Manual Moderno. Pág 685.

27. Amon, E. (1999). Preterm Labor. En E. Reece, J. Hobbins, M. Mahoney, & R. Petrie, *Medicine of the Fetus and Mother* (págs. 529-579). Philadelphia: Lippincott-Raven.

28. Fuchs F, Stakeman G. (1960). Treatment of threatened premature labor with large doses of progesterone. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 79,172-176.

29. Fuchs AR, Fuchs F. (1984) Endocrinology of human parturition: a review. *Br J Obstet Gynaecol*, 91, (10), 948-967.

30. Mitchell B, Cruickshank B, McLean D, Challis J. (1982) Local modulation of progesterone production in human fetal membranes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 55, (6), 1237-1239.

31. Johnson JWC, Austin KL, Jones GS, et al. (1975). Efficacy of 17 α -hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. *New England Journal of Medicine*, 293, 675-680.

32. Yemini M, Borenstein R, Dreazen E, et al. (1985). Prevention of premature labor by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 151, (5), 574-577.

33. Hartikainen-Sorri A-L, Kauppila A, Tuimala R. (1980). Inefficacy of 17 α -hydroxyprogesterone caproate in the prevention of prematurity in twin pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 56, (6), 692-695.

34. Hauth JC, Gilstrap LC III, Brekken AL, et al. (1983). The effect of 17 alphahydroxyprogesterone Caproate on pregnancy outcome in an active-duty military population. *American Journal Obstetrics and Gynecology*, 146, (2), 187-190.

35. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al. NICHD MFMU Network. (2003). Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *New England Journal of Medicine*, 348, (24) 2379-2385.

36. How, H., & Sibai, B. (2009). Progesterone for the prevention of preterm birth: indications, when to initiate, efficacy and safety. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 5, 55 - 64.