Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2017 agosto;85(8):489-497.

Evidencias en indicaciones de la progesterona

Buitrón-García FR,[1] Bailón-Uriza R,[2] Santoyo-Haro S,[3] Díaz-Sánchez V[4]

Resumen

ANTECEDENTES: la progesterona es una hormona esteroide con participación en la ovulación, implantación, embarazo y regulación de la función uterina durante el ciclo menstrual y de otros órganos, como la glándula mamaria. Por su mecanismo de acción, la progesterona está indicada en distintos padecimientos ginecológicos y obstétricos: síndrome premenstrual, amenaza de aborto, parto pretérmino, hemorragia uterina disfuncional y mastalgia relacionada con el ciclo menstrual.

OBJETIVO: evaluar la seguridad y eficacia de la progesterona en pacientes con: síndrome premenstrual, amenaza de aborto y de parto pretérmino, hemorragia uterina disfuncional, mastalgia y terapia hormonal en la menopausia.

METODOLOGÍA: revisión sistemática de la evidencia científica acerca de las distintas indicaciones de la progesterona.

RESULTADOS: se encontraron 92 artículos de los que se seleccionaron 41 para revisión.

CONCLUSIONES: la evidencia clínica evaluada acerca de las indicaciones de la progesterona demuestra ventajas en eficacia y seguridad en los diferentes esquemas.

PALABRAS CLAVE: progesterona, síndrome premenstrual, amenaza de aborto, amenaza de parto pretérmino, mastalgia, hemorragia uterina disfuncional, terapia hormonal en la menopausia.

[1] Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.
[2] Servicio de Ginecología y Obstetricia, Fundación Médica Sur, Ciudad de México.
[3] Servicio de Ginecología y Obstetricia, Unidad Médica de Alta Especialidad en Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.
[4] Director de la Unidad de Desarrollo Institucional para la *International Planned Parenthood Federation/ Western Hemisphere Region,* Nueva York, EUA.

Recibido: octubre 2016

Aceptado: mayo 2017

Correspondencia
Rafael G. Buitrón García F
bugr03@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como
Buitrón-García FR, Bailón-Uriza R, Santoyo-Haro S, Díaz-Sánchez V. Evidencias en indicaciones de la progesterona. Ginecol Obstet Mex. 2017 ago;85(8):489-497.

Ginecol Obstet Mex. 2017 Aug;85(8):489-497.

Evidence in progesterone prescription.

Buitrón-García FR,[1] Bailón-Uriza R,[2] Santoyo-Haro S,[3] Díaz-Sánchez V[4]

Abstract

BACKGROUND: Progesterone is a steroid hormone involved in ovulation, implantation, pregnancy and regulation of uterine function during the menstrual cycle and other organs such as the mammary gland. Because of its mechanism of action, progesterone is indicated in different gynecological and obstetric conditions: premenstrual

syndrome, threatened abortion, preterm birth, dysfunctional uterine bleeding and mastalgia related to the menstrual cycle.

OBJECTIVE: To evaluate the safety and efficacy of progesterone in patients with: premenstrual syndrome, threatened abortion, preterm birth, dysfunctional uterine bleeding, mastalgia and hormone therapy in menopause.

MATERIAL AND METHODS: Systematic review of scientific evidence about different indications of progesterone.

RESULTS: We found 92 articles from wich 41 were selected for review.

CONCLUSIONS: The clinical evidence evaluated on different indications of progesterone demonstrates advantages in efficacy and safety in different regimens.

KEY WORDS: Progesterone; Premenstrual syndrome; threatened miscarriage; Preterm birth; Mastalgia; Dysfunctional uterine bleeding; hormone therapy in menopause

[1] Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.
[2] Servicio de Ginecología y Obstetricia, Fundación Médica Sur, Ciudad de México.
[3] Servicio de Ginecología y Obstetricia, Unidad Médica de Alta Especialidad en Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.
[4] Director de la Unidad de Desarrollo Institucional para la *International Planned Parenthood Federation/Western Hemisphere Region,* Nueva York, EUA.

Correspondence
Rafael G. Buitrón García F
bugr03@prodigy.net.mx

ANTECEDENTES

La progesterona es una hormona esteroide de 21 átomos de carbono.[1] Es secretada por los ovarios luego del estímulo de las gonadotrofinas hipofisarias (hormona folículo-estimulante y hormona luteinizante). En el ovario, las células teca-luteínicas son las principales productoras de progesterona durante la segunda mitad del ciclo menstrual en los ciclos ovulatorios; durante el embarazo es sintetizada por la placenta a partir del tercer mes. Otros órganos que la sintetizan son las glándulas suprarrenales (corteza), los testículos y el sistema nervioso central.[2]

La progesterona regula procesos en diferentes tejidos mediante la interacción con receptores específicos. En la vagina favorece la proliferación de las células de Langerhans;[3] en el cuello uterino reduce la sensibilidad a la respuesta de las prostaglandinas y oxitocina,[4] y disminuye la expresión y el efecto de la sintasa inducible de óxido nítrico y de la ciclooxigenasa;[2] en el endometrio y miometrio produce migración del glucógeno del segmento basal al apical de las células apicales, favorece el engrosamiento de la pared vascular, provoca cambios en el patrón espiral e inhibe la contracción uterina y la síntesis de ADN en las células epiteliales.[1,2] En la glándula mamaria promueve la morfogénesis del alvéolo y compite con el receptor de prolactina.[2] Se han descrito efectos en el aparato cardiovascular, con un moderado efecto antihipertensivo.[5] En la piel tiene efecto antiandrogénico.[2] En el riñón muestra un efecto natriurético.[6] En el sistema óseo influye en la disminución de la resorción ósea.[2] Por estas razones, la progesterona se indica en el tratamiento de distintos padecimientos ginecoobstétricos. El objetivo de este artículo es: mostrar la evidencia científica que evalúa la seguridad y eficacia de la progesterona en el tratamiento de pacientes con: síndrome premenstrual, amenaza de aborto, parto pretérmino, mastalgia y en la terapia hormonal en la menopausia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Búsqueda en PubMed y Cochrane de artículos publicados entre los meses de enero de 2010 a enero de 2016 con los términos (Mesh): premenstrual syndrome, preterm birth, threatened abortion, mastalgia/mastodynia, hormone replacement therapy [and/or] menopause, progesterone; y los subheadings: physiology, therapy y prevention and control. Se incluyeron artículos de estudios clínicos, guías, metanálisis, revisiones en humanos, en idiomas inglés y español. Se incluyeron artículos con relevancia para esta revisión que, de manera manual, se encontraron en las referencias de la bibliografía seleccionada.

RESULTADOS

Se encontraron 92 artículos de los que se seleccionaron 41 para revisión.

PROGESTERONA EN EL SÍNDROME PREMENSTRUAL

De acuerdo con un reporte de la *American Academy of Family Physicians* incluso 80% de las mujeres en edad reproductiva experimentan cambios físicos con la menstruación y 20 a 40% de éstas tienen síntomas que corresponden al síndrome premenstrual.[7]

Las concentraciones sanguíneas de progesterona suelen aumentar después de la ovulación y descender antes de la menstruación, por esto se sugiere que el síndrome premenstrual tiene entre sus causas la disminución de progesterona.[8]

En la evidencia del tratamiento de pacientes con síndrome premenstrual con progesterona se encontró un metanálisis que buscó determinar si la progesterona era eficaz para tratar todos o algunos síntomas del síndrome premenstrual y solo dos estudios cumplieron los criterios de inclusión; sin embargo, debido a los diferentes tipos de diseño, las participantes y la dosis de progesterona, los estudios no se pudieron combinar en el metanálisis.[8]

Los resultados de ambos estudios concluyen que la eficacia de la progesterona como tratamiento en pacientes con síndrome premenstrual aún no se ha demostrado[8] y se requieren más ensayos clínicos para determinar su indicación en el síndrome premenstrual; los resultados hasta ahora disponibles no son determinantes.

Los resultados de un estudio multicéntrico, prospectivo, doble ciego, con asignación al azar de grupos paralelos donde se comparó la progesterona vaginal contra placebo para evaluar la eficacia, demostraron la reducción consistente en la severidad de los síntomas del síndrome premenstrual en el grupo de pacientes que recibieron progesterona vaginal.[9]

En otro estudio cruzado, doble ciego, se demostró el efecto benéfico en los síntomas del síndrome premenstrual, pero sin diferencia significativa entre progesterona oral comparado con el placebo.[10]

Progesterona en la amenaza de aborto

Con base en las funciones documentadas de la progesterona en el mantenimiento del embarazo se indica para tratar la amenaza de aborto y su probable deficiencia, con el fin de mejorar las expectativas de continuidad del embarazo.[11]

En un metanálisis de 2007 se revisó el efecto de la progesterona administrada por vía vaginal en la disminución del riesgo de aborto espontáneo en comparación con el placebo. Se concluyó que no existe evidencia de su efectividad comparada con el placebo para reducir el riesgo de aborto en las pacientes sintomáticas (RR 0.47; IC95%: 0.17-1.30).[12]

Otro metanálisis, que incluyó 15 estudios que reunieron 2,118 mujeres, demostró que la progesterona disminuyó significativamente la tasa de abortos en pacientes con antecedente de aborto y que recibieron progesterona en comparación con las que recibieron placebo (OR 0.38, IC95%: 0.20-0.70); también demostró que la vía de administración no se asocia con una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de aborto espontáneo.[13] La revisión más reciente efectuada por el grupo *Cochrane* concluyó que no hay evidencia que apoye la indicación rutinaria de un progestágeno en la prevención del aborto involuntario en la primera mitad del embarazo. No obstante, parece haber evidencia de beneficio en mujeres con antecedentes de aborto involuntario recurrente. El tratamiento para estas últimas puede estar justificado por la disminución de las tasas de aborto recurrente en el grupo de tratamiento y que no se encontró diferencia alguna en las tasas de efectos adversos entre el grupo de tratamiento y el grupo control, en la madre y en su hijo.[14]

Esto demuestra que la progesterona está indicada en mujeres con antecedente de aborto involuntario recurrente porque disminuye significativamente la tasa de abortos.

Progesterona en el parto pretérmino

Los esfuerzos para prevenir el parto pretérmino se han centrado en el tratamiento de los signos y síntomas de la activación de la vía común del parto (contractilidad uterina o modificaciones cervicales). La evidencia clínica sugiere que el cuello uterino corto (menor de 25 mm) orienta a la identificación del riesgo de parto pretérmino, por lo que se considera un potente predictor. Para el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino se han descrito diferentes opciones enfocadas a la inhibición de la actividad uterina para reducir la mortalidad perinatal y la morbilidad asociada con la prematurez severa como: progesterona por vía vaginal, cerclaje cervical y el pesario vaginal.[15-18] El *National Institute for Health and Care Excellence* menciona que la progesterona vaginal profiláctica está indicada en mujeres sin antecedente de parto prematuro espontáneo en quienes el ultrasonido transvaginal de las semanas 16 y 24 de embarazo revele un tamaño de cérvix menor de 25 mm.[19]

Por lo que se refiere a la prevención del parto pretérmino, Dodd y colaboradores mencionan, en un metanálisis que incluyó ensayos clínicos controlados y con asignación al azar, que la administración de progesterona por cualquier vía permite reducir el riesgo, antes de las 37 semanas (seis estudios, 988 participantes, RR 0.65, IC95%: 0.54-0.79) y del parto de menos de 34 semanas (un estudio, 142 participantes, RR 0.15; IC95%: 0.04-0.64).[20]

Da Fonseca y colaboradores, en un estudio doble ciego, con asignación al azar, placebo controlado, cuyo objetivo fue: evaluar el efecto profiláctico de la progesterona vaginal en la disminución de la tasa de partos pretérmino en una población de alto riesgo, que incluyó 142 embarazos únicos y la administración diaria de 100 mg de progesterona en supositorio vaginal (n=72) o placebo (n=70) a todas las pacientes en control de la contracción uterina entre las semanas 24 y 34 de la gestación. La tasa de nacimientos prematuros fue de 21.1% (30/142). Se encontraron diferencias en la actividad uterina entre los grupos de progesterona y placebo (23.6 *vs* 54.3%, respectivamente, p <0.05) y en parto prematuro entre progesterona y placebo (13.8 *vs* 28.5%, respectivamente, p <0.05). Más mujeres tuvieron partos antes de las 34 semanas en el grupo placebo (18.5%) que en el grupo con progesterona (2.7%) (p <0.05). Esto demuestra que la progesterona vaginal profiláctica reduce la frecuencia de las contracciones uterinas y la tasa de parto prematuro en mujeres con alto riesgo de prematuridad.[17,21,22]

Martínez de Tejada y colaboradores, en un estudio multicéntrico, doble ciego, con asignación al azar, placebo controlado, que evaluó la eficacia de 200 mg de progesterona al día, por vía vaginal, para prevenir el parto pretérmino en pacientes con trabajo de parto, concluyen que no hay evidencia de que este esquema disminuya el parto prematuro o mejore la evolución del neonato en mujeres con trabajo prematuro de parto.[23]

El *American College of Obstetricians and Gynecologists* (2009) restringió la indicación prenatal de la progesterona para la de prevención de parto pretérmino en pacientes con antecedente documentado de partos pretérmino previos espontáneos antes de las 37 semanas o en las que se encontró, de manera fortuita, cuello uterino corto (menos de 15 mm).[24]

McNahara y colaboradores, en relación con los efectos en niños expuestos al tratamiento con progesterona, publicaron un estudio controlado (STOPPIT), doble ciego, con progesterona y placebo, emprendido con el propósito de determinar los efectos a largo plazo de la exposición *in utero* a la progesterona en embarazos gemelares, donde demostraron que en 324 recién nacidos evaluados no hubo diferencia entre los gemelos expuestos a progesterona y los expuestos a placebo con respecto a la incidencia de muerte, anomalías congénitas y a la hospitalización, ni en las evaluaciones de rutina de salud infantil.[25]

Por lo anterior puede señalarse que la progesterona, indicada a pacientes con parto pretérmino, es una opción de tratamiento sin mayores ventajas en relación con otros fármacos para tocólisis.[26]

Progesterona en mastalgia

La mastalgia es causa común de consulta al ginecoobstetra, su tratamiento es muy diverso y, al igual que en el síndrome premenstrual, existen pocos estudios clínicos controlados que avalen las opciones terapéuticas. En Francia, la progesterona tópica se ha indicado durante muchos años aplicada sobre la glándula mamaria, pero en un estudio pequeño, con asignación al azar, no mostró ser superior al placebo.[27] Sin embargo, en un ensayo efectuado en Italia, con asignación al azar, controlado, doble ciego, se encontró que la crema vaginal de progesterona micronizada fue efectiva en reducir la mastalgia en 64.9% de los casos comparada con 22.2% de las controles.[28] Un estudio multicéntrico mostró que las mujeres que recibieron preparados parenterales de progesterona de depósito con finalidad anticonceptiva tuvieron significativamente menos mastalgia que el grupo control, pero no está claro si los anticonceptivos orales causaron o disminuyeron la mastalgia cíclica.[29]

El Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia (COMEGO 2015) menciona que la evidencia existente es débil debido al tamaño de las poblaciones estudiadas; su punto de vista es que la indicación de la progesterona para tratar a pacientes con mastalgia tiene una evidencia débil pero su recomendación fuerte.[30]

Progesterona en terapia hormonal de la menopausia

En la terapia hormonal los progestágenos se prescriben en la etapa de transición, perimenopausia y menopausia a mujeres con útero para evitar el crecimiento descontrolado del endometrio y prevenir la hiperplasia endometrial cuando el estrógeno no tiene la oposición de un progestágeno.[31]

El mecanismo por el que los progestágenos ejercen el efecto protector endometrial es la disminución de la actividad mitótica nuclear inducida por los estrógenos al aumentar la actividad de la 17 β-hidroxiesteroide deshidro-

genasa tipo 2, que convierte el estradiol en una estrona, que es un estrógeno biológicamente menos potente.[31]

Por lo que se refiere a la progesterona y su indicación en la terapia hormonal en la menopausia debe considerarse su absorción, porque ésta es diferente dependiendo de las formas farmacéuticas disponibles y la vía de administración (**Cuadro 1**).[2,32]

Cuadro 1. Tiempo de absorción de la progesterona según la vía de administración.[2,32]

Vía	Absorción
Oral	1 a 4 horas
Parenteral	
• Intramuscular	
Mensual	12 horas
Trimestral	Efecto hasta por 12 semanas
• Vaginal (supositorios y cremas)	4 horas
• Percutánea (gel)	Absorción mínima

La prescripción de la terapia hormonal con estrógenos solos o combinados con progesterona es la primera línea de tratamiento para aliviar los síntomas de la menopausia. La evidencia reciente demuestra que la progesterona natural tiene una acción favorable en los vasos sanguíneos y en el cerebro, mientras que esto no podría ser cierto para algunas progestinas.[33]

En el **Cuadro 2** se comparan las dosis habituales diarias de progestágenos para la protección endometrial, inhibición de la ovulación y las contenidas en las preparaciones disponibles.[31,34,35]

Algunos compuestos sintéticos comúnmente prescritos en la práctica clínica pueden compararse con la progesterona natural mediante las bioequivalencias, como se muestra en el **Cuadro 3**.[2]

De manera general, la terapia hormonal es el tratamiento más efectivo para controlar los síntomas

Cuadro 2. Cuadro comparativo de dosis habituales diarias de progestágenos para la protección endometrial, la dosis inhibitoria de la ovulación y la dosis contenida en las preparaciones disponibles.[31,34,35]

Progestágeno	Dosis de protección endometrial (mg/día)	Dosis inhibitoria de la ovulación (mg/día)	Dosis contenida en la preparación (mg/día)
Progesterona	200 a 300	300	
Acetato de medroxiprogesterona	2.5 a 10		
Acetato de clormadinona	10	1.7	2
Acetato de ciproterona	1	1	2
Didrogesterona	5 a 10		
Acetato de nomegestrol	5 a 10	1.25	
Promegestona	0.25 a 0.5	0.5	
Trimegestona	0.5		
Acetato de noretindrona	0.5 a 1		
Levonorgestrel	0.07 a 5	0.06	0.1 a 0.15
Desogestrel	0.075	0.06	0.15
Gestodeno	0.05	0.04	0.06 a 0.075
Dienogest	4	1	2 a 3
Drospirenona	3	2	3
Noretisterona	5 a 10	0.4	0.5

Cuadro 3. Bioequivalencias de la progesterona.[2]

Progestina	Bioequivalencia
Medroxiprogesterona 2.5 mg	Progesterona 100 mg
Medroxiprogesterona 5 mg	Progesterona 200 mg
Medroxiprogesterona 10 mg	Progesterona 300 mg
Medroxiprogesterona 50 mg	Progesterona 400 mg
Progesterona oleosa parenteral 100 mg	Progesterona 400 mg

del hipoestrogenismo.[36] La individualización tiene importancia en la decisión de su prescripción, según el riesgo de trombosis venosa, enfermedad coronaria, evento cerebrovascular y cáncer de mama.[37]

Progesterona en sangrado uterino disfuncional

El sangrado uterino disfuncional es la alteración del ciclo menstrual normal que incluye cambios en la regularidad y frecuencia del ciclo, en la duración o en la cantidad de sangrado menstrual, concurrente con trastornos médicos que sólo pueden identificarse mediante la historia clínica orientada a la búsqueda de la causa, complementada con estudios auxiliares de diagnóstico de laboratorio y gabinete.[38] El diagnóstico de sangrado uterino disfuncional se establece luego de descartar las causas anatómicas, sistémicas o iatrógenas. El sangrado uterino disfuncional se clasifica en ovulatorio y anovulatorio (más frecuente), en este último la progesterona desempeña un papel fundamental, pues al no existir ovulación hay una baja en su secreción. En pacientes con obesidad y anovulación existe aromatización periférica a estrona en lugar de estradiol, por lo que la paciente cursa con hiperestrogenismo persistente y, con ello, un excesivo crecimiento del endometrio, que al no haber contraposición con progesterona, se desprende de forma intermitente provocando el sangrado anormal.[39,40]

En un estudio prospectivo de un solo brazo que tuvo por objetivo estudiar la eficacia y viabilidad del tratamiento solo con progestágeno en pacientes no embarazadas premenopáusicas con sangrado uterino anormal agudo se administraron 150 mg de acetato de medroxiprogesterona por vía intramuscular combinados con tres días de acetato de medroxiprogesterona por vía oral a dosis de 20 mg cada 8 horas durante nueve dosis. Se evaluó el tiempo para el cese del sangrado, los efectos adversos y el número de pastillas consumidas. El estudio concluyó que ese esquema es una terapia eficaz para pacientes con sangrado uterino anormal agudo.[41] El tratamiento del sangrado uterino disfuncional es diverso y no existe un consenso internacional para el mismo, lo que abre la perspectiva para nuevos estudios de métodos diagnósticos y tratamientos específicos.

CONCLUSIONES

La evidencia clínica evaluada acerca de las indicaciones de la progesterona demuestra ventajas en eficacia y seguridad en los diferentes esquemas. Antes de prescribir la progesterona es indispensable haber establecido el diagnóstico correcto y con base en este indicar la posología adecuada para cada paciente en lo particular.

Los expertos concluyen que existe amplia experiencia clínica con las indicaciones de la progesterona como profiláctico eficaz en mujeres con antecedente de parto pretérmino previo y cérvix corto (menor de 25 mm). Se requiere mayor evidencia de su indicación como tocolítico para que la recomendación de indicaciones en la práctica clínica esté normada.

Con la colaboración de: Drusso Vera-Gaspar, Cuauhtémoc Celis-González, Gilberto Tena-Alavez, Miguel Ángel López-Valle, Fernando Sánchez-Aguirre, José Rubén Pineda-Viedas, Héctor Tomás-Chávez, Juan de Dios Maldonado-Alvarado, Itzhae Guadalupe López-Caso.

REFERENCIAS

1. Al-Asmakh. Reproductive functions of progesterone. Middle East Fertility Society 2007;12(3):147-152.
2. Orizaba-Chávez B, Albo-Jasso G, Ocharán-Hernández M. Farmacocinética de la progesterona. Rev Hosp Jua Mex 2013; 80(1):59-66.
3. Wieser F. Progesterone increases the number of Langerhans cells in human vaginal epithelium. Fertility and Sterility 2001;75(6):1234-1235.
4. Marx S, Wentz M, MacKay L, et al. Effects of progesterone on iNOS, COX-2, and collagen expression in the cervix. Journal of Histochemistry & Cytochemistry 2006;54(6):623-639.
5. Bargallo M, Domínguez L, Licata G, et al. Vascular effects of progesterone. Role of celular calcium regulation. Hypertension 2001;37:142-147.
6. Szmuilowiez E, Adler G, Williams J, et al. Relationship between Aldosterone and Progesterone in the human menstrual cycle. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2006;91(10):3981-3987.
7. Subhash C, Shashi K. Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoric disorder. American Academy of Family Physicians 2002;66(7):1239-1248.
8. Ford O, Lethaby A, Roberts H, Mol BWJ. Progesterone for premenstrual syndrome. Cochrane Database System Rev 2009;2:CD003415. DOI: 10.1002/14651858.CD003415.pub3.
9. Magill PJ. Investigation of the efficacy of progesterone pessaries in the relief of symptoms of premenstrual syndrome. Progesterone Study Group. Br J Gen Pract 1995;45(400):589-93.
10. Vanselow W, Dennerstein L, Greenwood KM. Effect of progesterone and its 5 alpha and 5 beta metabolites on symptoms of premenstrual syndrome according to route of administration. J Psychosom Obstet Gynaecol 1996;17(1):29-38.
11. Paragiano A, Bulleti C, Pace MC. Effects of vaginal progesterone on pain and uterine contractility in patients with threatened abortion before twelve weeks of pregnancy. Ann N Y Acad Sci 2004;1034:200-210.
12. Wahabi HA, Abed Althagafi NF, Elawad M. Progestogen for treating threatened miscarriage. Cochrane Database System Rev 2007;3:CD005943. DOI: 10.1002/14651858.CD005943.pub2.
13. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. Cochrane Database System Rev 2008;2: CD003511. DOI: 10.1002/14651858. CD003511.pub2.
14. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. Cochrane Database System Rev 2013;10:CD003511. DOI: 10.1002/14651858.CD003511.pub3.
15. Conde-Agudelo, Romero R, Nicolaides K. Vaginal progesterone vs cervical cerclaje for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. Am J Obstet Ginecol 2013;208:42.e1-18.
16. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. J Matern-Fetal Neo M 2011;24(5):659-667.
17. Roelens K, Robertfroid D, Ahmadzai N. Prevention of preterm birth in women at risk: select topics-Abstract. Good Clinical Practice (GPC); Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2014. KCE Reports. D/2014/10.273/62
18. Sánchez-Rodríguez O, Bello de Ita A. Parto pretérmino. Guía de práctica clínica. COMEGO 2015. 250-285.
19. National Institute for Health and Care Excellence. Preterm labour and birth. NICE Guidelines 2015. 1-25 [Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/NG25]
20. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD004947. DOI: 10.1002/14651858.CD004947.pub2.
21. Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MHB. 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;188:419-424.
22. Fonseca EB, Celik E, Parra M. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cérvix. NEJM 2007,357:462-9.
23. Martinez de Tejada B, Karolinski A, Ocampo Mc, et al. Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind pacebo-controlled trial. BJOG 2015;122(1):80-91.
24. American College of Obstetricians and Gynecologists. Use of progesterone to reduce preterm birth. Committee Opinion No. 419. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2008.
25. McNahara HC, Wood R, Chalmers J, et al. STOPPIT Baby follow-up –Study: the effect of prophylactic progesterone in twin pregnancy on childhood outcome. PLoS One 2015:10(4):e0122341.
26. Norman JE, Marlow N, Messow CM. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicenter, randomized, double-blind trial. The lancet 2016. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00350-0).
27. Rosolowichi V, Saettller E, Szuck B. Mastalgia. Clinical Practice Guideline (Num. 170). SOGC 2006;49-57.
28. Nappi, C, Affinito P, DiCarlo C, Esposito G. Montemagno U. Double-blind controlled trial of progesterone vaginal cream treatment for cyclical mastodynia in women with benign breast disease. J Endocrinol Invest 1992;15:801-6.

29. Euhus DM, Uyehara C. Influence of parental progesterone's on the prevalence and severity of mastalgia in pre-menopausal women: a multi-institutional cross-sectional study. J Am Coll Surg 1997;84:596-604.
30. Mainero-Ratchelous FE, López-Valle MA, Iturralde-Rosas P. Mastalgia. Guía de Práctica Clínica COMEGO 2015;101-115.
31. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell D. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions and clinical effects. Endocrine Rev 2013; 34: 171-208.
32. Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, et al. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. Fertil Steril 1994;62:485-490.
33. L'Hermite M, Simoncine T, Fuller S, et al. Could transdermal estradiol + progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review. Maturitas 2008;60:185-201.
34. Khul H. Pharmacology of Progestogens. J Reproduktionsmed Endokrinol 2011;8(Special Issue 1):157-76.
35. Vademecum PR [actualizado 2014]. Disponible en: http://mx.prvademecum.com/producto.php?producto=2594
36. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologist (RANZCOG). Menopausal Hormone Therapy Advice. Australia: RANZCOG;2015.
37. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society. Menopause 2012;19(3):257-271.
38. The Society of Obstetricians and gynaecologist of Canada. (SOGC) Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. 2013;FIGO, 2011.
39. Derman SG, Rehnstrom J, Neuwirth RS. The long term effectiveness of hysteroscopic treatment of menorrhagia and leiomyomas. Obstet Gynecol 1991;77:591-594.
40. Alanís-Fuentes J, Zacarías-Castillo R. Sangrado uterino anormal (y el endocrinólogo). Endocrinol Nutr 2005;13(1):39-46.
41. Stacy R.A., Nelson A.L. A new progestogen-only medical therapy for outpatient management of acute, abnormal uterine bleeding: a pilot sudy. Am J Obstet Gynecol 2013;208:499.e1-5.

AVISO PARA LOS AUTORES

Los autores de *GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO* estarán de acuerdo en que los artículos aceptados para publicación serán objeto de una revisión de sintaxis y ortografía del español y editorial para adaptar el escrito al estilo de esta publicación y de las revistas internacionales.