

Cribado de parto prematuro con progesterona salival

M. Teresa Haye M.⁽¹⁾, Maritza Garrido P.⁽²⁾, M. Cristina Aleuanlli A.⁽³⁾, Mauro Parra-Cordero⁽¹⁾

⁽¹⁾Unidad Medicina Materno Fetal, Depto. Obstetricia y Ginecología, HCUCH.

⁽²⁾Laboratorio de Endocrinología y Biología de la Reproducción, Depto. Obstetricia y Ginecología, HCUCH.

⁽³⁾Oficina de Gestión de investigación, Depto. Obstetricia y Ginecología, HCUCH.

SUMMARY

Preterm birth is the most frequent cause of perinatal morbidity and mortality, especially before 34 weeks. Current screening methods include medical history of preterm delivery and ultrasound assessment of cervix length during the second trimester of pregnancy, which give a detection rate of approximately 65% with a false positive rate of 10%. Vaginal progesterone therapy has proved to reduce the risk of early preterm delivery by 50% in patient under risk. This might suggest that preterm pregnancies have lower levels of progesterone compared to term pregnancies. Although, the prediction of prematurity using biomarkers, including plasma progesterone, has been researched for several years, none of them have proved to be associated with preterm delivery. However, measuring salivary progesterone has already been suggested to be a potential biomarker associated with prematurity in pregnancies at high risk of preterm delivery. Saliva is a fluid that reflects only the free fraction of the biologically active steroidal hormone, and thus is more representative measure than the total plasma progesterone, which is the one usually measured in laboratories. For these reasons, the aim of our study is to evaluate whether the assessment of salivary progesterone can be used as a screening test for prediction of preterm delivery less than 34 weeks in pregnant women who attended at our Fetal Medicine Unit at 11-14 and 20-25 weeks of gestation.

Fecha recepción: enero 2016 | Fecha aceptación: mayo 2016

INTRODUCCIÓN

El principal objetivo de la Medicina Materno Fetal es la disminución de la morbimortalidad perinatal, el 75% de ésta es causada por el parto prematuro, es decir, aquel que se produce bajo la semana 37. Este hecho ocurre en el 10% de los nacimientos a nivel mundial, el 50% de ellos son de origen espontáneo. En Chile tiene una incidencia del 6%, lo que corresponde a 11.650 niños al

año (MINSAL, 2010). El 1% de los nacimientos ocurre bajo las 32 semanas, lo que en Chile significa 2.565 niños prematuros extremos anualmente en los cuales se concentra la morbimortalidad⁽¹⁻³⁾ y también el gasto en atención de salud, aproximándose a 2.350 millones de pesos promedio en el año 2004⁽⁴⁾. Conociendo la gravedad que implica la prematurez y el alto costo que significa, se debe concentrar el esfuerzo en disminuir los partos que ocurren bajo la semana 34 de gestación.

Para poder hacer prevención, es necesario detectar el grupo de riesgo. La historia obstétrica (antecedente de prematuridad, embarazo gemelar, historia de infección cérvico-vaginal) detecta un 30% de aquellos que nacerán antes de las 37 semanas de gestación. El método actual de cribado es la cervicometría medida en segundo trimestre, la cual sumado a la historia obstétrica, tiene un 65% de detección^(5-7,8,11). Se han estudiado múltiples métodos de pesquisa y solo la historia de partos prematuros y la cervicometría de segundo trimestre han demostrado ser efectivos⁽¹¹⁾.

Existe evidencia de primer nivel que avala el uso de terapia con progesterona en pacientes de riesgo pesquiasadas con ambos métodos: historia y medición de longitud cervical (LC), disminuyendo en más de 40% los partos menores de 34 semanas^(7,9-13). Sabiendo que existe una herramienta que ofrecer, necesitamos mejorar la detección.

Se conoce la importancia de la progesterona en la mantención del embarazo: modula respuesta inmune, tiene propiedades antiinflamatorias, disminuye la síntesis de prostaglandinas y los receptores de oxitocina, aumenta unión del calcio disminuyendo el calcio intracelular, inhibe *gap junction* miometriales y así, tiene importante rol en la mantención de la quiescencia uterina⁽¹⁴⁾. Estas acciones son mediadas por más de un receptor de progesterona, ejerciendo diferentes funciones según el receptor e isoformas del receptor activado (PRA y PRB) y existiendo múltiples formas de coactivación y corepresión de los receptores a su vez⁽¹⁵⁾. El mecanismo final de acción de la progesterona no está claro. Se ha estudiado por décadas la utilidad de medir esta hormona esteroideal en sangre para mejorar la detección del parto prematuro, sin lograr resultados promisorios⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Estudios han mostrado que la fracción libre de progesterona, es decir, aquella que no está ligada a proteínas y no está conjugada, es la que ejerce

acción biológica. Esta fracción es difícil de determinar en sangre, pero se concentra en fluidos como orina y saliva, pudiendo ser detectada directamente a través de inmunoensayos, lo que ofrece una alternativa práctica y no invasiva^(18,19,22). Por ejemplo, Darne y cols. demostraron que los niveles de progesterona libre son bien reflejados al medir progesterona salival⁽¹⁸⁾. Desde este descubrimiento, algunos estudios internacionales han investigado los niveles de progesterona libre salival en pacientes de alto riesgo de parto prematuro en comparación con pacientes de parto a término.

EVIDENCIA

No existe metaanálisis ni revisiones sistemáticas sobre la utilidad de medir progesterona salival como predictor de parto prematuro.

Hay publicados 4 trabajos que estudian progesterona salival en predicción de parto prematuro, todos ellos en pacientes de alto riesgo y ninguno como método de tamizaje, es decir, en población general.

En el año 2008, Mark A. Klebanoff y cols.⁽²⁰⁾ diseñaron un estudio con el objetivo de evaluar la capacidad predictiva de estriol (E3) y progesterona salival (PS) en parto prematuro, y determinar si la respuesta clínica a la terapia con progesterona se relaciona con dichos niveles hormonales. Este estudio es un análisis secundario del estudio de Meis y cols. 2003, un randomizado controlado para prevención de parto prematuro con caproato de progesterona en pacientes con al menos un parto prematuro previo⁽²¹⁾.

Se tomó muestra de PS antes de iniciar el estudio randomizado y semanalmente hasta las 36 semanas de gestación, justo antes de la inyección semanal de caproato de progesterona o placebo. De un total de 463 pacientes se escogieron randomizadamente mujeres con y sin parto prematuro,

y con y sin terapia con progesterona (20 cada grupo), con un total de 80 mujeres y 1.158 muestras de PS.

La media de PS basal fue de 488 pg/mL (319–724 pg/ml los percentil 25 y 75 respectivamente) sin diferencia comparada con el grupo de mujeres con parto a término (446 pg/mL, 318–619 los percentil 25 y 75 respectivamente).

La terapia con progesterona disminuyó el parto prematuro independiente de los niveles basales de PS y E3 sin demostrar un mayor beneficio en las pacientes con progesterona libre disminuida. Tampoco encontraron cambio en los niveles salivales de progesterona al administrar terapia con progesterona, como otros autores sugerían⁽²²⁾.

En 2009 Lachelin y cols. estudiaron pacientes de alto riesgo de prematuridad seleccionadas de un trabajo multicéntrico randomizado controlado que estudiaba el uso de metronidazol (estudio PREMET). 12 de los 14 centros aportaron mujeres que donaron muestra de saliva entre las 24-34 semanas para determinar niveles de estradiol y PS, con un total de 92 mujeres analizadas. Encontraron niveles significativamente distintos de PS en grupo con parto <34, entre 34-37 semanas y grupo con parto a término ($\chi^2 = 8.26$, $P = 0.016$), no así para E3 ni para la relación E3/progesterona.

El área bajo la curva para PS en curva ROC fue de 0.64. Las pacientes con parto antes de las 37 semanas tuvieron el 89% de los niveles que tenían las pacientes con parto a término (CI 68–115%, $P = 0.370$)⁽²³⁾.

En 2013 Bhanu Priya⁽²⁵⁾ publica un estudio prospectivo diseñado con la finalidad de evaluar la medición de PS como predictor de parto prematuro precoz y comparar con cervicometría transvaginal en mujeres de alto riesgo (historia de parto prematuro, rotura prematura de membranas o abortos tardíos). La determinación de niveles fue

realizada entre las semanas 24-28 y una segunda medición, semanas después con un total de 90 pacientes. De este estudio destaca que independiente del resultado de la cervicometría, no se administró progesterona como terapia e independientemente de la aparición de contracciones uterinas y administración de corticoides antenatales, no se utilizó tocolíticos. En este grupo la recurrencia de parto prematuro fue de 42%. Los niveles de progesterona salival fueron considerablemente más bajos en las pacientes con parto prematuro precoz en ambos controles, con un promedio de 3074 pg/ml entre las 24 - 28 semanas y 2400 pg/ml entre las 28 y 32 semanas de gestación, comparado con grupo de parto a término (4715 pg/ml en primera visita y 4796 pg/ml en la segunda visita). La concentración de progesterona salival no solo es más baja en las pacientes que tendrán parto prematuro comparado con parto a término, sino que además disminuye un 21,9% entre cada control en las pacientes con parto prematuro menor de 34 semanas ($P < 0.001$). En el grupo que tiene parto a término dichos niveles se mantienen constantes.

En base a los niveles obtenidos, calculan una sensibilidad para parto prematuro precoz de 83% (95% CI 58.6–96.4%), especificidad de 86% (95% CI 75.9– 93.1%), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de 60% (95% CI 38.6–78.8%) y 95% (95% CI 87.1–99.0%) respectivamente; y de 81% (95% CI 65.7–92.3%) y 77% (95% CI 63.2–87.5) de sensibilidad y especificidad para parto prematuro (<37 semanas) con un punto de corte de 3625 pg/ml. (Tabla 1)

Ahmed M. Maged y cols.⁽²⁴⁾ 2014, estudiaron 107 pacientes con riesgo de parto prematuro, incluyendo pacientes con historia de parto prematuro y pacientes sintomáticas, y las compararon con 104 mujeres sanas sin historia ni contracciones uterinas, con el objetivo de determinar el valor predictor de PS, comparar con cervicometría y evaluar combinación de ambos métodos de detección. El

Tabla N°1. Niveles de progesterona salival y detección de parto prematuro

| ESTUDIO | Nivel de progesterona | | Sensibilidad % | Especificidad % | VPP % | VPN % |
|-------------------|-----------------------|-------------|----------------|-----------------|-------|-------|
| Priya et al, 2013 | PP<34 sem | 2575pg/ml | 83 | 86 | 60 | 95 |
| | PP<37 sem | 3412 pg/ml | 81 | 80 | 75 | 85 |
| Maged et al, 2014 | PP<37sem | 933,6 pg/ml | 71,5 | 100 | 100 | 69,97 |

nivel de PS fue significativamente menor en el grupo de alto riesgo (729.2 ± 223.3) comparado con control (1097.9 ± 180.283). Con un corte de progesterona de 933 pg/ml. PS tiene una sensibilidad de 85% y especificidad de 90%, VPP y VPN de 89,8 y 85.9% respectivamente⁽²⁴⁾ (Tabla 1) .

COMPARACIÓN CON CERVICOMETRÍA

B. Priya y cols. compararon cervicometría y PS. En este estudio, la cervicometría de segundo trimestre es menor en las pacientes que tendrán un parto prematuro comparado con el control ($P < 0.001$), con una predicción similar a la previamente descrita en la literatura: para 27 mm. en tamizaje de segundo trimestre una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 77% (95% CI 52.3–93.5%), 68% (95% CI 56.0–78.6%), 37% (95% CI 22.4–55.2%) y 92% (95% CI 81.8–97.9%) respectivamente⁽²⁵⁾. Al comparar ambos métodos (curva ROC) ambos test tienen similar capacidad de detección para parto bajo 37 semanas, pero progesterona salival tiene mejor área bajo la curva para parto bajo 34 semanas ($P = 0.040$) (AUC 0.893, 95% CI 0.808–0.977 para progesterona y 0.770, 95% CI 0.652–0.887 para cervix). Con buena correlación entre la disminución de progesterona y la progresión del acortamiento cervical (24–28 semanas; $r = 0.371$) y segunda visita (28–32 semanas, $r = 0.508$)⁽²⁵⁾. Maged en 2014 concluye que en pacientes de alto riesgo, PS es mejor predictor, con mayor sensibilidad y especificidad que la medición ultrasonográfica del cervix. La longitud cervical, como era de esperar, fue significativamente menor en el grupo de alto riesgo (24.45 ± 8.43 versus 42.94 ± 4.76). El punto de corte que utilizaron para calcular sen-

sibilidad y especificidad fue 30 mm, con una sensibilidad de 71,5% y especificidad, VPP y VPN de 100%, 100% y 69.97% respectivamente (tasa de detección de 83%)⁽²⁴⁾.

TEST COMBINADOS

B. Priya estudió pacientes de alto riesgo, como ya hemos descrito (42% recurrencia) y el valor predictivo con ambos test positivos (utilizando cortes de 3625 pg/mL para PS y 27 mm. de LC) no mostró una mejoría en la sensibilidad. El porcentaje de partos <37 semanas con ambos test positivos fue 52.6%, lo cual resulta más bajo que cada uno por sí solo, probablemente por ser un evento de menor frecuencia⁽²⁵⁾.

Aparentemente el mayor beneficio de estudiar PS y LC en conjunto es el valor predictivo negativo alto, ya que sólo un el 5% de las mujeres con ambos test negativos tendrá un parto menor de 37 semanas.

En el estudio de Maged, la combinación de PS y LC (con puntos de corte de PS 933.6 pg/ml y cervix de 30 mm) mostró un resultado óptimo, alcanzando una sensibilidad, especificidad, VPP, y VPN de 100% en todos ellos⁽²⁴⁾.

En el estudio que iniciaremos, mediremos progesterona salival en dos momentos: 11-14 semanas y 21-24 semanas que son los dos tiempos en que las pacientes se realizan ecografías en la Unidad de Medicina Materno Fetal del Hospital Clínico Universidad de Chile. Es necesario conocer los valores de progesterona salival en nuestra población y establecer puntos de corte para predicción de parto bajo las 34 semanas.

En caso de resultar positiva nuestra hipótesis, el beneficio de obtener un biomarcador de toma no invasiva que sea buen predictor de parto prematuro, permitiría implementar un tamizaje reproducible, de toma simple, rápida, de bajo costo, lo cual podría tener gran impacto a nivel de salud pública.

COMENTARIOS

Por el momento no existe evidencia de primer nivel que avale la utilidad de medir niveles de progesterona salival para predicción de parto prematuro. No existen revisiones sistemáticas al respecto.

Estudios en pacientes de alto riesgo, es decir, mujeres con historia de parto prematuro, demuestran que los niveles de progesterona salival se encuentran disminuidos comparados con aquellas que tienen parto a término. Esta evidencia sugiere que en el grupo con historia, la determinación de progesterona salival podría ser un buen predictor. Se observa niveles más bajos y marcada disminución entre controles en el grupo que tendrá un parto prematuro y especialmente en el grupo de parto menor de 34 semanas. El punto de corte crítico que describe B. Priya para PS entre 24 y 32 semanas es de 2575 pg/ml (sensibilidad 83% y especificidad de 86%), bajo este nivel se encuentran el 83% de las mujeres que tendrá un parto prematuro⁽²⁵⁾ y según Maged, 933 pg/ml con una sensibilidad de 85% y especificidad de 90%⁽²³⁾ (Tabla 1).

Estas diferencias de valores de progesterona podrían deberse a: (1) la selección de pacientes, ya que Priya *et al.* incluyó mujeres asintomáticas con alto riesgo de parto prematuro por historia de partos prematuros o abortos tardíos y Maged *et al.* incluyó mujeres de alto riesgo definido por historia o por la presencia de contracciones uterinas (2) la población estudiada: siendo hindúes en estudio de Priya y egipcias en publicación de Maged, (3) la edad gestacional en que se mide, incluyendo entre 24-28 semanas y con una segunda toma en estudio de Priya y 26-34 semanas en estudio de Maged de toma única, (4) la metodología usada y diferentes marcas de kits de ELISA, que según los anticuerpos utilizados y su eficiencia en detección pueden explicar que exista variabilidad (estudio hindú utilizó Kit Meditec y estudio egipcio, Kit Roche) (Tabla 2). A estas posibles formas de entender las diferencias entre autores, podemos agregar que al elegir un punto de corte para el nivel de progesterona, la detección se va a “mover” y se puede presumir que los niveles más bajos utilizados por el grupo de Maged pueden hacer que tenga una menor sensibilidad, pero más alta especificidad y VPP a diferencia del estudio de Priya en que obtienen una mayor sensibilidad y VPN a expensas de una especificidad y VPP más bajos.

Dada la variación entre estudios y poblaciones, es interesante conocer los valores locales de progesterona y la sensibilidad para detectar parto prematuro en nuestro país.

Tabla N°2. Diferencias entre población estudiada

| ESTUDIO | Criterios de inclusión | Lugar del estudio | EG Toma de muestra | Resultado medido | Kit ELISA |
|---------------------------|---|-------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------|
| Priya <i>et al</i> , 2013 | Mujeres de alto riesgo que tuvieron vs no tuvieron parto prematuro. | India | 24-28 sem, 2 toma 3-4 sem después. | Parto < 34 sem (precoz) y < 37 sem. | Meditec |
| Maged <i>et al</i> , 2014 | Mujeres de alto riesgo definidas por: síntomas (contracciones uterinas) o historia de parto prematuro vs controles. | Egipto | 26-34 sem 1 toma | Parto < 37 sem. | Roche |

Solo un 4-5% de las mujeres que tendrán un parto prematuro tiene antecedentes de riesgo, por lo que el 95% de las mujeres que tendrán un parto prematuro se encuentran dentro de la población general. No se ha estudiado la utilidad de medir progesterona salival como tamizaje y en este punto radica la importancia de nuestro estudio.

En cuanto a la comparación con otros métodos de cribado, PS muestra al menos una similar capacidad de detección al comparar con LC, aunque los puntos de cortes utilizados varían entre los distintos estudios, tanto para PS como LC. En el estudio de Maged se utilizó 30 mm y pudiese ser

en parte el motivo de que PS obtenga mejores resultados. Al ser el parto prematuro un síndrome multifactorial, es probable que ninguno de los métodos en forma aislada logre predecir la totalidad de casos de partos prematuros y la combinación de métodos pueda ofrecer una mejor alternativa.

Es imprescindible que se realicen estudios para determinar el rol de progesterona salival como método de cribado universal para parto prematuro menor de 34 semanas y se necesitan estudios con mayor número de pacientes antes de implementar la medición de PS como rutina en pacientes de alto riesgo.

REFERENCIAS

1. Shi Wu Wen, Graeme Smith, Qiuying Yang, Mark Walker. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonat M* 2004;9:429-35.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
3. Robertson PA1, Sniderman SH, Laros RK Jr, Cowan R, Heilbron D, Goldenberg RL *et al.* Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1629-41; discussion 41-5.
4. Salinas H, Albornoz J, Erazo M, Catalán J Hübner ME, Preisler J *et al.* Impacto económico de la prematuridad y las malformaciones congénitas sobre el costo de la atención neonatal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71:234-8.
5. Laughon SK, Albert PS, Leisher K, Mendola P. The NICHD consecutive pregnancies study: recurrent preterm delivery by subtype. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:131.e1-8.
6. Berghella V. Every 30 seconds a baby dies of preterm birth. What are you doing about it? *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:416-7.
7. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JX, Khandelwal M *et al* for the Pregnant Trial. 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.
8. Hirsch L, Yogev Y, Domniz N, Meizner I, Bardin R, Melamed N *et al.* The role of cervical length in women with threatened preterm labor: is it a valid predictor at any gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:532.e1-9
9. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH *et al.* Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003; 348:2379-85.
10. 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.
11. 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.
12. Owen J, Hankins G, Iams JD, Sheffield JS, Perez-Delboy A, Egerman RS *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
13. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E *et al.* Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:124.e1-19.
14. Zakar T, Hertelendy F. Progesterone withdrawal: key to parturition. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:289-96.
15. Bansari Patel, Sonia Elguero, Suruchi Thakore, Wissam Dahoud, Mohamed Bedaiwy, Sam Mesiano. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Human Reproduction Update* 2015;21:155-73.

16. Arck P, Hansen PJ, Mulac Jericevic B, Piccinni M-P, Szekeres-Bartho J. Progesterone during pregnancy: endocrine-immune cross talk in mammalian species and the role of stress. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:268–79.
17. Castracane VD. Endocrinology of preterm labor. *Clin Obstet Gynecol.* 2000;43:717-26
18. Darne J, McGarrigle HHHG, Lachelin G. Saliva oestriol, oestradiol, oestrone and progesterone levels in pregnancy: spontaneous labour at term is preceded by a rise in the saliva oestriol:progesterone ratio *Brit J Obstet Gyn* 1987;94:221-35.
19. Vining RF, McGinley RA. Hormones in saliva. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1986;23:95–146.
20. Klebanoff MA, Meis PJ, Dombrowski MP, Zhao Y, Moawad AH, Northen A, *et al.* Salivary progesterone and estriol among pregnant women treated with 17- α -hydroxyprogesterone caproate or placebo. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:506.e1–506.e7.
21. Meis PJ, Klebanoff MA, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH *et al.* Prevention of recurrent preterm birth by 17- α -hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2379–85.
21. Reijnders FJL, Thomas CMG, Doesburg WH, Rolland R, Eskes TKAB. Endocrine effects of 17- α hydroxyprogesterone caproate during early pregnancy: a double-blind clinical trial. *BJOG* 1988;95:462–8.
22. Lachelin G, McGarrigle H, Seed P, Briley A, Shennan A, Poston L. Low salivary progesterone concentrations are associated with spontaneous early preterm labour (before 34 weeks of gestation) in women at increased risk of preterm delivery. *Brit J Obstet Gyn* 2009;116:1515–9.
23. Maged AM, Mohesen M, Elhalwagy A, Abdelhafiz A. Salivary progesterone and cervical length measurement as predictors of spontaneous preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med, Early Online:* 1–5.
24. Bhanu P, Mustafa M, Guleria K, Vaid N, Banerjee B, Ahmed R. Salivary progesterone as a biochemical marker to predict early preterm birth in asymptomatic high-risk women. *Brit J Obstet Gyn* 2013;120:1003–101.

CORRESPONDENCIA



Prof. Dr. Mauro Parra-Cordero
 Departamento de Obstetricia y Ginecología
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
 Fono: 562 2978 8208
 E-mail: mcparra@hcuch.cl