

ARTÍCULOS ORIGINALES

Concentraciones de progesterona en saliva en pacientes sintomáticas con parto pretérmino inminente y pacientes con partos más allá de 7 días.

[Salivary progesterone concentrations in symptomatic patients with imminent preterm labor and patients with deliveries beyond 7 days]

Eduardo Reyna-Villasmil¹, Jorly Mejía-Montilla², Nadia Reyna-Villasmil², Duly Torres-Cepeda¹, Martha Rondón-Tapia¹, Maira Sarmiento-Piña¹, Carlos Briceño-Perez²

1) Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Central "Dr. Urquinaona, Maracaibo, Venezuela;

2) Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Resumen

Objetivo: Comparar las concentraciones de progesterona en saliva en pacientes sintomáticas con parto pretérmino inminente y pacientes con partos más allá de 7 días. **Metodología:** Estudio prospectivo y longitudinal realizado en el Hospital Central "Dr. Urquinaona" de Venezuela. Fueron seleccionadas pacientes con parto pretérmino en los siguientes 7 días (grupo A) y con parto pretérmino más allá de los 7 días (grupo B). Se analizaron las características generales, concentraciones de progesterona en saliva, parto pretérmino inminente y eficacia pronóstica. **Resultados:** Fueron incluidas 327 pacientes, 75 mujeres en el grupo A y 251 pacientes en el grupo B. Las pacientes del grupo A presentaron valores menores de progesterona en saliva (3,003 +/- 447 pg/mL) comparado con las pacientes del grupo B (3,639 +/- 430 pg/mL; $p < 0,0001$). El valor de corte predictivo fue de 3,100 pg/mL, demostrando un valor área bajo la curva de 0,834 con sensibilidad de 58,7%, especificidad de 84,9%, valor predictivo positivo de 53,7%, valor predictivo negativo de 87,3% y exactitud pronóstica de 78,8% para la predicción de parto pretérmino inminente. **Conclusiones:** Las concentraciones de progesterona en saliva son significativamente más bajas en las pacientes con parto pretérmino inminente, comparado con aquellas pacientes con partos más allá de los 7 días.

Autor correspondiente
Eduardo Reyna-Villasmil
sippenbauch@gmail.com

Palabras claves
progesterona, saliva, parto pretérmino, predicción.

Key words
progesterone, saliva, preterm labor, prediction.

Fecha de Recibido
6 de diciembre de 2023

Fecha de Aceptación
12 de diciembre de 2024

Fecha de Publicado
25 de abril de 2024

Aspectos bioéticos
Los autores declaran la obtención del consentimiento informado de los participantes. Los autores declaran haber seguido las políticas del comité de bioética local: Comité de Ética del Hospital Central de Maracaibo.

Financiamiento
El autor declara no haber recibido financiamiento externo para la preparación de este manuscrito.

Uso de datos
La información cruda anonimizada será provista por el autor correspondiente.

Reproducción
Artículo de acceso gratuito para uso académico personal e individual. Prohibida reproducción para otros usos o derivados.

ABSTRACT

Objective: To compare progesterone concentrations in saliva in symptomatic patients with imminent preterm labor and patients with deliveries beyond 7 days. **Methodology:** Prospective and longitudinal study carried out at the Central Hospital "Dr. Urquinaona" of Venezuela. Patients with preterm delivery within 7 days (group A) and with preterm delivery beyond 7 days (group B) were selected. General characteristics, saliva progesterone concentrations, imminent preterm delivery and prognostic efficacy were analyzed. **Results:** A total of 327 patients were included, 75 women in group A and 251 patients in group B. Patients in group A had lower saliva progesterone values (3.003 +/- 447 pg/mL) compared to patients in group B (3.639 +/- 430 pg/mL; $p < 0.0001$). The predictive cutoff value was 3,100 pg/mL, demonstrating an area under the curve value of 0.834 with sensitivity of 58.7%, specificity of 84.9%, positive predictive value of 53.7%, negative predictive value of 87.3% and prognostic accuracy of 78.8% for prediction of impending preterm labor. **Conclusions:** Saliva progesterone concentrations are significantly lower in patients with imminent preterm labor compared to those patients with deliveries beyond 7 days.

INTRODUCCIÓN

La prematuridad es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatal [1]. Su incidencia es cercana al 11% y cada año nacen alrededor de 15 millones de recién nacidos antes del término del embarazo. Alrededor del 50% de los casos son de etiología idiopática, 35% secundarios a rotura prematura de membranas y el resto son iatrogénicos, por indicaciones obstétricas o médicas [2,3].

La identificación de métodos de cribado eficaces para detectar embarazadas con alto riesgo de parto pretérmino (PP) espontáneo es un reto. Aunque se han propuesto mecanismos como estiramiento miométrial, aumento de la hormona liberadora de corticotropina placentaria, factores humorales fetales, infecciones, estrés y disfunción placentaria como factores implicados en el PP, aún se desconocen su contribución relativa [3].

Un predictor ideal de PP debe permitir el tratamiento específico y adecuado, evitando intervenciones injustificadas, estrés psicológico y tocólisis innecesarias en aquellas embarazadas en las cuales no existe riesgo. Varios marcadores bioquímicos y biofísicos han sido identificados para la predicción de PP. La progesterona tiene funciones fundamentales en el mantenimiento del embarazo al bloquear la contractilidad miométrial. Sin embargo, los mecanismos que llevan a la disminución de sus concentraciones para iniciar el parto, ya sea a término o pretérmino, aún son desconocidas [4].

La saliva está ganando creciente reconocimiento diagnóstico, ya que contiene sustancias séricas con valor clínico que llegan a la cavidad oral a través de vasos sanguíneos y líquido gingival [5,6]. Los esteroides son estables en saliva y la determinación de esteroides sexuales en saliva ha sido utilizada en diferentes entornos clínicos para evaluar tanto los tratamientos de fertilidad como la función ovárica [7]. Además de representar las concentraciones de hormonas libres y biológicamente activas, la recogida de muestras salivales no es invasiva y es conve-

niente. Los sujetos pueden recoger las muestras ellos mismos tan a menudo como sea necesario y el almacenamiento y el transporte son convenientes, ya que los ciclos de congelación y descongelación no afectan a los ensayos [8].

Las concentraciones de progesterona en saliva reflejan los valores de la fracción no conjugada y, por tanto, biológicamente activa. Estudios experimentales en animales han demostrado que la disminución de las concentraciones de progesterona, ya sea en valores absolutos o en relación con la concentración de estrógenos, está asociada al inicio del parto a término [5]. Algunos investigadores han postulado la asociación entre concentraciones bajas de progesterona en saliva e inicio del trabajo de parto, pero los resultados como predictor de PP han sido escasos y contradictorios [8-11]. El objetivo de esta investigación fue comparar las concentraciones de progesterona en saliva en pacientes sintomáticas con parto pretérmino inminente y pacientes con partos a término.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, de no-intervención, en el Hospital Central "Dr. Urquinaona" (Maracaibo, Venezuela), desde junio 2019 a julio 2023. Fueron seleccionadas en forma consecutiva mujeres con embarazos únicos entre las 24 y 35 semanas, determinados por ecografía del primer trimestre, con diagnóstico clínico de amenaza de parto pretérmino (hasta 3 contracciones uterinas en un periodo de 30 minutos, dilatación cervical menor de 3 centímetros, borramiento menor de 80% y membranas íntegras).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital (Número de registro HCU 2018-0123). Los procedimientos del estudio fueron explicados exhaustivamente a cada participante y se obtuvo consentimiento informado por escrito. Todas las embarazadas seleccionadas fueron evaluadas minuciosamente mediante la historia clínica y examen físico completo.

Los criterios de exclusión fueron: embarazo múltiple, malformaciones congénitas fetales o uterinas, hemorragia preparto, restricción del crecimiento intrauterino del feto, trastornos hipertensivos del embarazo, diabetes gestacional, enfermedad hepática crónica, autoinmune, renal y/o cardíaca, trastornos hematológicos, infección activa, antecedentes de cerclaje cervical, tratamiento tocolítico, fármacos que afecten las concentraciones hormonales (por ejemplo uso de corticosteroides, tratamiento con progesterona), antecedentes de tabaquismo y patologías orales que pudieran interferir con la toma de la muestra de saliva (por ejemplo, hemorragia gingival). También fueron excluidas del estudio las que se negaron a participar.

En la hora siguiente a la admisión hospitalaria, y antes del inicio de cualquier tratamiento, todas las participantes fueron sometidas a examen ginecológico del cuello uterino con espéculo estéril, realizando pruebas de hehecho y papel de nitracina para descartar rotura prematura de membranas. Luego se practicó el examen digital por el personal de guardia, el cual fue confirmado de inmediato por uno de tres investigadores para evaluar dilatación, borramiento, consistencia y posición del cuello uterino, además del encaje fetal para calcular el puntaje de Bishop. Luego fue realizada la ecográfica fetal transabdominal para determinar presentación fetal, sitio de inserción placentaria, medición de la circunferencia cefálica, abdominal y longitud del fémur fetal e índice de líquido amniótico. Finalmente, se realizó un monitoreo de la frecuencia cardíaca fetal y la evaluación de las características de las contracciones uterinas por tocodinamometría externa.

Las muestras de saliva fueron recogidas luego de que cada participante enjuagara su boca por 10 minutos. Se solicitó que se abstuvieran de comer en los 60 minutos previos a la recogida de la muestra. Las tomas pasivas de saliva fueron obtenidas, sin la ayuda de estímulo salival, dejando que corriera libremente en un recipiente plástico estéril durante una hora a intervalos de 15 minutos. Posteriormente, las

muestras fueron congeladas en los siguientes 30 minutos a -20°C para evitar el crecimiento bacteriano. Para la determinación de las concentraciones de progesterona en saliva, las muestras fueron descongeladas y centrifugadas por 5 minutos.

Las muestras con color ligeramente rojizo (teñidas de sangre) fueron descartadas para evitar valores falsamente elevados. El sobrenadante claro e incoloro fue utilizado para la determinación cuantitativa utilizando una prueba de ELISA, siguiendo el protocolo del fabricante (Demeditec Diagnostics GmbH, Kiel, Alemania). La menor concentración analítica detectable era de 5 pg/mL, con rango del ensayo fue de 0 – 5,000 pg/mL. Los coeficientes de variación inter- e intra-ensayo fueron menores del 8%. Todos los datos de la cuantificación fueron realizados al terminar la investigación. Por lo tanto, los médicos tratantes desconocían los valores y no afectaban la atención obstétrica. La progesterona tiene reactividad cruzada menor de 0.1% con androsterona, cortisol, cortisona, corticosterona, 11-desoxicortisol, dexametasona, 5 α -dihidrotestosterona, estradiol, estriol, estrona, prednisolona, prednisona, pregnenolona y testosterona, 6% con 17 α -hidroxiprogesterona, 4.4% con 11-desoxicorticosterona y 4% con androstenodiona.

Todas las participantes seleccionadas fueron ingresadas para ser tratadas con reposo en cama en decúbito lateral izquierdo e hidratación (500 mL de solución de Ringer lactato). Si se documentaban cambios cervicales progresivos o las contracciones persistían al menos por 2 horas, eran hospitalizadas e iniciaba tratamiento tocolítico con bloqueadores de los canales de calcio como terapia de primera línea.

Durante la hospitalización se administraron dos dosis de 12 mg de betametasona intramuscular, con intervalo de 24 horas para inducir maduración pulmonar fetal. Los tocolíticos fueron suspendidos 48 horas después de la primera dosis de esteroides. Ninguna de las mujeres recibió terapia suplementaria de progesterona durante el estudio.

Luego del parto, se comprobaron las historias clínicas de las participantes para establecer cualquier hospitalización, intervención y tratamiento administrado en el periodo prenatal.

Se anotaron detalles del parto, incluida la edad gestacional y modo de parto. La variable principal del estudio fue la frecuencia de parto pretérmino (PP) inminente (en los 7 días siguientes a la evaluación). También fueron incluidos datos sobre peso de los recién nacidos al nacer e intervalo entre la evaluación y el parto.

Antes del estudio, el tamaño de la muestra fue calculado basado en la tasa de incidencia de PP inminente, identificado como la resultante primaria. El tamaño de la muestra de 70 embarazadas con PP inminente fue considerado adecuado para detectar una diferencia global del 20% (con valores entre 15% y 35%) con un error absoluto de 10% y un valor de error alfa de 5%. El tamaño de la muestra se aumentó para permitir una pérdida de seguimiento de 15%.

La distribución de datos fue evaluada utilizando la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas fueron analizadas usando las pruebas chi-cuadrado o prueba U de Mann-Whitney. Las variables continuas con distribución normal fueron comparadas con la prueba t de Student para muestras independientes, mientras que las variables con distribución diferente a la normal fueron comparadas con la prueba suma de rangos de Wilcoxon. La curva operador-receptor (COR) fue utilizada para determinar el mejor punto de corte y evaluar la precisión pronóstica de los valores de progesterona en saliva.

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo y las razones de probabilidad positivas y negativas con sus intervalos de confianza de 95% (IC95%) en la predicción de PP inminente fueron calculadas para el corte óptimo basado en la COR. El nivel alfa de significancia estadística fue de $p < 0,05$. Los análisis fueron realizados con el paquete estadístico SPSS® versión 22.0 (SPSS Inc., EE.UU.).

RESULTADOS

Fueron seleccionadas 327 pacientes en forma consecutiva, con amenaza de PP sintomáticas, de las cuales 24 fueron excluidas (10 pacientes presentaron hemorragia de la segunda mitad del embarazo, 7 mujeres presentaron rotura prematura de membranas, 4 casos fueron diagnosticadas con preeclampsia y 3 pacientes tenían datos incompletos para la evaluación). Por lo tanto, para el análisis final fueron analizados los datos de 324 pacientes, de las cuales 75 casos (23.0%) presentaron PP inminente (grupo A) y 251 pacientes (77.0%) presentaron parto luego de los 7 días (grupo B).

El cuadro 1 muestra las características generales de las pacientes en cada grupo de estudio. Las pacientes de ambos grupos no mostraron diferencias significativas en edad materna, nuliparidad, antecedentes de tabaquismo antes del embarazo, índice de masa corporal, edad gestacional al momento de la evaluación, frecuencia de sangrado genital, uso de tratamiento tocolítico y corticosteroides ($p = ns$). Las pacientes del grupo A presentaron intervalo entre la toma de muestra de saliva y el parto menor comparado con las pacientes del grupo B (4.1 +/- 1,5 días comparados con 63.1 +/- 27.7 días, $p < 0.0001$). También se encontraron diferencias significativas en el peso del recién nacido al nacer ($p < 0.0001$).

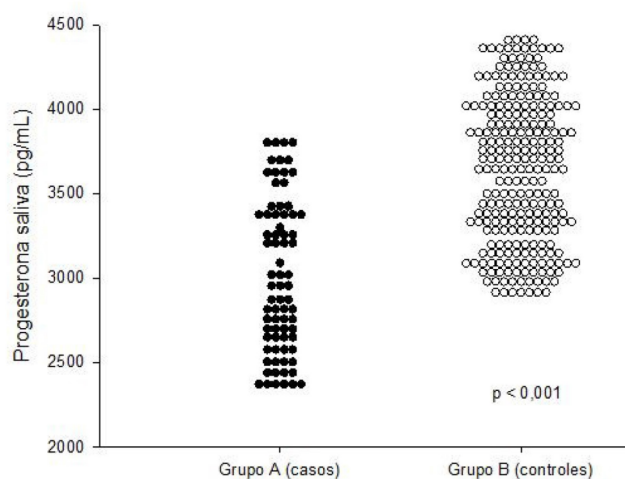
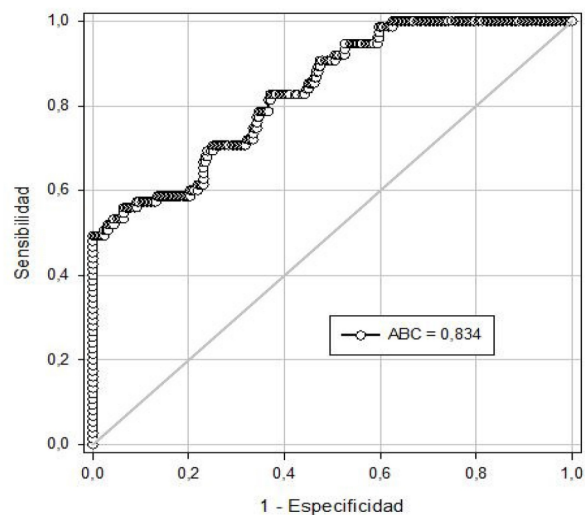
En la Tabla 1 y Figura 1 aparecen los valores de las concentraciones de progesterona en saliva en cada uno de los grupos. Las pacientes del grupo A presentaron valores menores (3,003 +/- 447 pg/mL) comparado con las pacientes del grupo B (3,639 +/- 430 pg/mL). Esta diferencia fue considerada estadísticamente significativa ($p < 0.0001$).

La Figura 2 muestra la capacidad pronóstica de las concentraciones de progesterona en saliva para la predicción de PP inminente. El valor de corte fue de 3,100 pg/mL, demostrando un área bajo la curva de 0.834 (IC95%, 0.783 – 0.885) con sensibilidad de 58.7% (IC95%, 47.4% – 69.1%), especificidad de 84.9% (IC95%, 79.9% – 88.8%), valor predictivo po-

Tabla 1. Características generales de los grupos de estudio.

Promedio +/- D.E.	GRUPO A. Parto antes de 7 días (n = 75)	GRUPO B. Parto después de 7 días. (n = 251)	p
Edad materna, años	28.2 +/- 6.6	30.0 +/- 7.3	0.0565
Nuliparidad, n (%)	51 (68.0)	177 (70.5)	0.0753
Antecedente de parto pretérmino, n (%)	7 (9.3)	27 (10.7)	0.8318
Tabaquismo antes del embarazo, n (%)	13 (17.3)	47 (18.7)	0.0752
Índice de masa corporal, Kg/m ²	23.6 +/- 5.0	24.1 +/- 4.4	0.4037
Edad gestacional al momento de la evaluación, semanas	30.5 +/- 2.7	30.0 +/- 2.9	0.1843
Intervalo entre la evaluación y el parto, días	4.1 +/- 1.5	63.1 +/- 27.7	<0.001
Sangrado genital, n (%)	42 (56.0)	138 (54.9)	0.8955
Tratamiento tocolítico, n (%)	23 (30.6)	72 (28.6)	0.7731
Uso de corticosteroides, n (%)	47 (62.6)	163 (64.9)	0.7863
Peso del recién nacido al nacer, gramos	1,853 +/- 815	2,654 +/- 759	<0.001
Progesterona en saliva (pg/mL)	3,003 +/- 447	3,639 +/- 430	<0.001

D. E.: Desviación estándar.

Figura 1. Concentraciones de progesterona en saliva en cada uno de los grupos.**Figure 2.** Curva operador-respuesta para las concentraciones de progesterona en saliva para la predicción de parto inminente.

sitivo de 53.7% (IC95%, 42.9% - 64%), valor predictivo negativo de 87.3% (IC95%, 82.5% - 90.9%) con una exactitud pronostica de 78.8% (IC95%, 74.1% - 82.9%). La razón de probabilidad positiva fue de 3.88 (IC95%, 2.73 - 5.49) y la razón de probabilidad negativa fue de 0.37 (IC95% 0.37 - 0.65).

DISCUSIÓN

El PP es una de las principales causas de morbilidad perinatal. Diferentes intentos han sido realizados para tratar de identificar marcadores bioquímicos que puedan predecir en forma precisa aquellas pacientes con mayor riesgo de PP, especialmente aquel que ocurre en forma inminente [12-14]. Los resultados de esta investigación demuestran que las concentraciones de progesterona en saliva son significativamente más bajas en las pacientes con PP inminente, comparado con aquellas pacientes con partos más allá de los 7 días. Esto indica que la determinación de las concentraciones de progesterona en saliva puede ser un marcador útil para la predicción de PP, ya que es una prueba no invasiva y las muestras son fáciles de recolectar y almacenar.

La progesterona es esencial para el mantenimiento del embarazo, ya que suprime el desarrollo de las brechas de unión y disminuye tanto la disponibilidad de receptores de oxitocina como la síntesis de prostaglandinas miometriales. Por otra parte, aumenta la capacidad de unión del calcio y disminuye las concentraciones intracelulares en el miometrio. Todos estos efectos promueven la relajación uterina y contribuye a la progresión del embarazo hasta el término [15]. Las embarazadas con concentraciones bajas de progesterona carecen de sus propiedades antiinflamatorias, lo que puede conducir a respuestas inflamatorias exageradas a la invasión bacteriana, la cual es una causa conocida de PP [9,16]. No obstante, la medición de las concentraciones séricas de progesterona a principio del segundo trimestre del embarazo puede no reflejar en forma real los cambios que aparecen al término del embarazo. Los cambios tanto en las concentraciones de estriol /

progesterona como su relación cambian justo antes del inicio del trabajo de parto pretérmino y a término espontáneo [11,15,17]. Por otra parte, un estudio demostró que las concentraciones de progesterona plasmática eran similares entre embarazadas con partos a término y pretérmino [18].

Los resultados de esta investigación demuestran que las concentraciones de progesterona en saliva son significativamente más bajas en el grupo de pacientes que presentan PP inminente, comparado con las pacientes cuyos partos se producen más allá de este periodo de tiempo. Este hallazgo es similar a otras investigaciones que han demostrado disminución de las concentraciones de progesterona en saliva en pacientes que presentan PP espontáneo [19]. Solo unos pocos estudios han evaluado la asociación entre concentraciones de progesterona en saliva y PP. Un estudio que midió las concentraciones de progesterona en saliva, en forma seriada desde las 24 semanas de embarazo en embarazadas de alto riesgo, pero asintomáticas, demostró que las concentraciones de progesterona eran 89% inferiores a las mujeres con partos a término. Además, las concentraciones iniciales de progesterona en saliva eran menores en las pacientes con PP y no aumentaban a medida que avanzaba la edad gestacional [9].

Otro estudio prospectivo y con mediciones seriadas (la primera toma de muestra a las 24 semanas y luego cada 3 - 4 semanas) demostró que los valores de progesterona eran más bajos en las participantes que presentaron PP. El mejor valor de corte fue de 2,575 pg/ml, con sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo / negativo para la predicción de PP fueron del 83%, 86%, 60% y 95%, respectivamente [10]. Otro estudio que cuantificó las concentraciones de progesterona en saliva en embarazadas de alto y bajo riesgo demostró que las mediciones de progesterona eran más precisas que la longitud cervical con sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión del 84%, 90%, 89%, 85% y 92%, respectivamente [8].

Abuelghar et al. demostró que las embarazadas con partos pretérminos tenían concentraciones más bajas de progesterona en saliva comparadas con embarazadas con partos a término. En ese estudio, la curva operador-respuesta para la predicción de PP presentó un valor de 0.986. Por otra parte, el análisis de regresión logística demostró que las concentraciones de progesterona era el único predictor independiente de PP espontáneo [20]. El valor de corte para las concentraciones de progesterona en saliva en esta investigación fue de 3,100 pg/mL (área bajo la curva 0.834, sensibilidad de 58.7% y especificidad de 84.9%).

Varios factores indican que las mediciones de las concentraciones de progesterona en saliva pueden ser útiles más útiles como elemento de predicción en embarazadas sintomáticas que otras pruebas de predicción. La medición ecográfica de la longitud cervical necesita de personal experimentado y capacitado para obtener resultados fiables. Además, la variabilidad inter- e intra-observador puede disminuir la utilidad clínica de estas mediciones [21,22]. En cambio, la progesterona en saliva es un método sencillo, seguro y no invasivo, con variabilidad y reactividad cruzada con otras hormonas esteroideas baja. Otro aspecto importante es que investigación previa demostró que el tratamiento con caproato de 17 alfa-hidroxiprogesterona no modificaba las concentraciones de progesterona en saliva, por lo cual también podría ser una herramienta útil en la predicción de PP en pacientes tratadas con progesterona exógena [17].

La determinación de las concentraciones de hormonas sexuales ha sido cuestionada, debido a que existen informes que reportan baja correlación entre las concentraciones hormonales séricas con aquellas en la saliva. Esto podría deberse a distintos tipos de transporte hormonal. Además, las concentraciones hormonales en saliva podrían estar afectadas por reabsorción o cambios en las proteínas transportadoras [23]. Estos mecanismos son hipotéticos y hasta la fecha no ha sido posible identificar moléculas o proteínas transportadoras específicas.

Entre las fortalezas de este estudio está la selección de una muestra importante de pacientes en ambos grupos de estudios, lo cual refuerza la capacidad de predicción de la progesterona en saliva hasta el momento. Por otra parte, los grupos de pacientes seleccionados presentaban características homogéneas, ya que se incluyeron pacientes sintomáticas con amenaza de PP. La selección prospectiva de las embarazadas en el estudio permitió la evaluación fiable de las mediciones hormonales como herramienta de pronóstico. Entre las debilidades está que esta investigación no comparó los resultados con otras pruebas de capacidad pronostica conocida como la longitud cervical. Además, estos resultados deben extrapolarse con cuidados a otros grupos poblacionales.

CONCLUSIONES

Sobre la base de los resultados de la investigación, se puede concluir que las concentraciones de progesterona en saliva son significativamente más bajas en las pacientes con PP inminente, comparado con aquellas pacientes con partos más allá de los 7 días.

REFERENCIAS

- [1] Hornaday KK, Wood EM, Slater DM. Is there a maternal blood biomarker that can predict spontaneous preterm birth prior to labour onset? A systematic review. *PLoS One*. 2022;17(4):e0265853.
- [2] O'Connell JS, Sakowicz A, Miller ES. Is midtrimester cervical length associated with preterm birth in women evaluated for preterm labor? *Am J Perinatol*. 2018;35(3):220-224.
- [3] Naser AY, Al-Shehri H, Altamimi N, Alrasheed A, Albalawi L. Profile of hospital admissions due to preterm labor and delivery in England. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(2):163.

- [4] Kolatorova L, Vitku J, Suchopar J, Hill M, Parizek A. Progesterone: A steroid with wide range of effects in physiology as well as human medicine. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):7989.
- [5] Krahel A, Hernik A, Dmitrzak-Weglarz M, Paszynska E. Saliva as diagnostic material and current methods of collection from oral cavity. *Clin Lab.* 2022;68(10).
- [6] Zolotukhin S. Metabolic hormones in saliva: origins and functions. *Oral Dis.* 2013;19(3):219-229.
- [7] Papacosta E, Nassis GP. Saliva as a tool for monitoring steroid, peptide and immune markers in sport and exercise science. *J Sci Med Sport.* 2011;14(5):424-34.
- [8] 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.* 2015;28(10):1147-51.
- [9] Lachelin GC, McGarrigle HH, Seed PT, Briley A, Shennan AH, Poston L. Low saliva progesterone concentrations are associated with spontaneous early preterm labour (before 34 weeks of gestation) in women at increased risk of preterm delivery. *BJOG.* 2009;116(11):1515-9.
- [10] Priya B, Mustafa MD, Guleria K, Vaid NB, Banerjee BD, Ahmed RS. Salivary progesterone as a biochemical marker to predict early preterm birth in asymptomatic high-risk women. *BJOG.* 2013;120(8):1003-11.
- [11] Darne J, McGarrigle HH, Lachelin GC. Increased saliva oestriol to progesterone ratio before preterm delivery: a possible predictor for preterm labor? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294(6567):270-272.
- [12] Gil AM, Duarte D. Biofluid metabolomics in preterm birth research. *Reprod Sci.* 2018;25(7):967-977.
- [13] Selvaraju V, Karthick PA, Swaminathan R. Analysis of frequency bands of uterine electromyography signals for the detection of preterm birth. *Stud Health Technol Inform.* 2021;281:283-287.
- [14] Malaina I, Martinez L, Matorras R, Bringas C, Aranburu L, Fernández-Llebrez L, et al. Estimation of preterm labor immediacy by nonlinear methods. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178257.
- [15] Darne J, McGarrigle HH, Lachelin GC. Saliva oestriol, oestradiol, oestrone and progesterone levels in pregnancy: spontaneous labour at term is preceded by a rise in the saliva oestriol:progesterone ratio. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987;94(3):227-235.
- [16] Ilicic M, Zakar T, Paul JW. Epigenetic regulation of progesterone receptors and the onset of labour. *Reprod Fertil Dev.* 2019;31(6):1035-1048.
- [17] Klebanoff MA, Meis PJ, Dombrowski MP, Zhao Y, Moawad AH, Northen A, et al. Salivary progesterone and estriol among pregnant women treated with 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate or placebo. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(5):506.e1-7.
- [18] Bell R. Antenatal oestradiol and progesterone concentrations in patients subsequently having preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 1983;90(10):888-891.
- [19] Priya B, Mustafa MD, Guleria K, Vaid NB, Banerjee BD, Ahmed RS. Salivary progesterone as a biochemical marker to predict early preterm birth in asymptomatic high-risk women. *BJOG.* 2013;120(8):1003-1011.
- [20] Abuelghar WM, Ellaithy MI, Swidan KH, Allam IS, Haggag HM. Prediction of spontaneous preterm birth: salivary progesterone assay and transvaginal cervical length assessment after 24 weeks of gestation, another critical window of opportunity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(22):3847-3858.
- [21] Rennert KN, Breuking SH, Schuit E, Bekker MN, Woiski M, de Boer MA, et al. Change in cervical length after arrested preterm labor and risk of preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58(5):750-756.

[22] Kuusela P, Wennerholm UB, Fadl H, Wesström J, Lindgren P, Hagberg H, et al. Second trimester cervical length measurements with transvaginal ultrasound: A prospective observational agreement and reliability study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(11):1476-1485.

[23] Woźniak M, Paluszkiewicz C, Kwiatek WM. Saliva as a non-invasive material for early diagnosis. *Acta Biochim Pol.* 2019;66(4):383-388.