

Tesis Doctoral

**PESARIO CERVICAL PARA LA PREVENCIÓN DEL PARTO PREMATURO
EN GESTANTES CON CÉRVIX CORTO**

María M. Goya Canino

**Departamento de Medicina Preventiva, Pediatría y Ginecología y
Obstetricia
Facultad de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona, 2012**

El **Dr. Lluís Cabero i Roura**, catedrático del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe de Servicio de Obstetricia del Hospital Vall d'Hebron

CERTIFICA:

Que la tesis titulada: **“PESARIO CERVICAL PARA LA PREVENCIÓN DEL PARTO PREMATURO EN GESTANTES CON CÉRVIX CORTO”** y dirigida por los abajo firmantes es apta para ser defendida delante del Tribunal correspondiente, para optar al grado de Doctor.

Prof. Lluís Cabero i Roura
Barcelona, 26 de Septiembre de 2012

Directores de la tesis:

Dr. Lluís Cabero i Roura
Departament de Ginecologia i Obstetrícia
Hospital Vall d'Hebron de Barcelona

Dra. Elena Carreras Moratons
Departament de Ginecologia i Obstetrícia
Hospital Vall d'Hebron de Barcelona

A mis padres

A ti, mami, por enseñarme el espíritu de sacrificio que tanto admiro de ti

A ti, papi, por enseñarme la importancia de la dedicación plena, la dedicación que siempre has tenido hacia nosotros y que siempre te agradeceré

Presentación

La presente Tesis Doctoral se ha estructurado siguiendo la Normativa Interna de la Universidad Autónoma de Barcelona para la presentación de tesis doctorales como un compendio de publicaciones, aprobada por la Comisión de Doctorado de la Facultad de Medicina del **dia 19 d'abril del 2006**.

Los trabajos que forman parte de la memoria del proyecto de tesis doctoral pertenecen a la misma línea de investigación, enmarcada en la predicción y prevención del parto prematuro en las gestantes con cérvix corto, en particular, evaluando la utilidad del pesario cervical como herramienta de prevención del parto prematuro. Los resultados de estos trabajos han aportado información relevante e innovadora en este campo y se han recogido 3 artículos originales publicados en revistas de elevado factor de impacto.

Agradecimientos

Quisiera agradecer a todas las personas que han hecho posible esta Tesis Doctoral, especialmente a todas aquellas mujeres que han participado en este proyecto por depositar su confianza en nosotros.

A todas las compañeras y compañeros del Hospital Vall d'Hebron y del Hospital Quirón que han colaborado con sus valiosas aportaciones y una paciencia incondicional. Quisiera hacer una mención especial a las enfermeras de la planta. Los trabajos que forman parte de esta memoria no hubiesen sido posibles sin la participación de cada uno de los autores. Quisiera destacar la labor de la Dra. Laia Pratcorona y la Dra. Carme Merced, que han sido para mí unas excelentes colaboradoras y compañeras en este largo camino recorrido.

Mi más sincero agradecimiento a los directores de la tesis. Ha sido un honor para mí que me dirigieran la tesis. Por un lado, la Dra. Elena Carreras, la persona que se fijó en mí en aquella charla de circulación fetal que daba apenas como residente en Las Palmas de Gran Canaria. La que me invitó a "cruzar el charco" a Barcelona para iniciarme en el mundo de la investigación. Por otro lado, el Dr. Lluís Cabero, una persona conocida para mí desde mis inicios en esta especialidad como un referente nacional e internacional en nuestra especialidad. Quién me iba a decir que algún día trabajaría en su equipo cuando leía la primera edición de los protocolos del Hospital Vall d'Hebron en el año 2002 cuando iniciaba mi formación como residente. A los dos, muchas gracias por haberme ayudado a que esta tesis llegara a buen puerto contribuyendo con su esfuerzo, paciencia, exigencia y espíritu crítico: muchísimas gracias.

No puedo olvidarme de mi maestro. Él me transmitió su pasión por esta profesión, fue quien me vio nacer junto a mis padres, y años después me enseñaría lo maravillosa que es nuestra especialidad, aprendí la mejor tocurgia e inicié mis pasos en la investigación. Gracias José Ángel.

Esta tesis no es sólo el reconocimiento del esfuerzo de los profesionales. También quisiera reconocer el enorme apoyo de mi familia: mis padres, a los que dedico este trabajo; mis tíos y primos que desde siempre se han preocupado y me han apoyado en este camino de investigación que elegí; Lolo, Carmen, Pablo e Inés, porque a veces estaban lejos, pero cuando se acercaban me daban el impulso que necesitaba; mi hermana, Yure, incondicional donde las haya, ha estado siempre a mi lado, no tengo palabras para agradecerle: infinitas gracias; y mi pareja, Vero, por estar siempre a mi lado, apoyándome en mis decisiones, animándome en tantos momentos de fatiga y celebrando conmigo los objetivos logrados.

*"No dejes que termine el día sin haber crecido un poco,
sin haber sido feliz, sin haber aumentado tus sueños.
No te dejes vencer por el desaliento.
No permitas que nadie te quite el derecho a expresarte,
que es casi un deber.
No abandones las ansias de hacer de tu vida algo extraordinario.
No permitas que la vida te pase a ti sin que la vivas."*

Walt Whitman

ÍNDICE

Lista de abreviaturas utilizadas	10
INTRODUCCIÓN. PLANTEAMIENTO GENERAL Y JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS	12
1. PARTO PRETÉRMINO: CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA	12
2. PARTO PRETÉRMINO: CLASIFICACIÓN	15
3. PATOGÉNESIS DEL PARTO PRETÉRMINO ESPONTÁNEO	17
3.1. Activación del eje hipotálamo-hipofisario adrenal (HHA)	20
3.2. Inflamación	26
3.3. Hemorragia decidual	32
3.4. Distensión uterina patológica	37
4. CRIBADO DEL RIESGO DE PARTO PRETÉRMINO	40
4.1. Factores de riesgo reproductivos	41
4.2. Gestación múltiple	45
4.3. Sangrado vaginal	46
4.4. Infección	47
4.5. Factores genéticos	53
4.6. Características demográficas	55
4.7. Estilo de vida	56
4.8. Factores cervicales y uterinos	62
4.8.1. Metodología de la medición de LC	63
4.9. Enfermedades médicas maternas crónicas	68
4.10. Factores fetales	70
4.11. Factores paternos	71
4.12. Hijo previo con muerte súbita	72
4.13. Sistemas de evaluación de riesgo de PP	73
4.1.4. Biomarcadores predictores de PP	75
5. PREVENCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO	77

5.1. Cambios en el estilo de vida	78
5.2. Control de dinámica uterina	78
5.3. Vaginosis bacteriana y antibioterapia	78
5.4. Cerclaje cervical	79
5.5. Bacteriuria asintomática	81
5.6. Enfermedad periodontal	81
5.7. Progesterona	81
5.8. Pesario cervical	82
6. PLANTEAMIENTO GENERAL Y JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS	84
HIPÓTESIS	87
OBJETIVOS	89
PUBLICACIONES: MÉTODOS Y RESULTADOS	92
Metodología del proyecto de investigación	92
Trabajo realizado: Publicaciones	93
Estudio 1. “Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial”.	93
Lancet. 2012; 379:1800-6.	
Estudio 2. “Sonographic cervical length measurement in pregnant women with a cervical pessary”	101
Ultrasound Obstet Gynecol. 2011; 38(2):205-9.	
Estudio 3. “Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with history of preterm birth and a sonographic short cervix.”	107
Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 Sep 18. doi: 10.1002/uog.12300. [Epub ahead of print]	
DISCUSIÓN	130

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

ABREVIATURAS

ACTH	Hormona adrenocorticoidea hipofisaria
APP	Amenaza de Parto Prematuro
CIN	Neoplasia Intraepitelial Cervical
COX2	Ciclooxigenasa 2
CRH	Corticotropin realease hormona
CSF-G	Estimulante formador de colonias de granulocitos
DHEA	Dehidroepiandrostediona
EC	Ensayo clínico
E1	Estrona
E2	Estradiol
E3	Estriol
FnF	Fibronectina Fetal
HHA	Hipotálamo hipofisario adrenal
IL β	Interleukina β
IMC	Indice de Masa Corporal
MMPs	Metaloproteasas de matriz
OR	Odds Ratio
PAI-1	Inhibidor del plasminógeno tipo 1
PG	Prostaglandina
PGDH	15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa
PP	Parto pretérmino
RCIU	Retraso de crecimiento fetal
RE α	Receptor de estrógenos α
RP	Receptor de Progesterona
RR	Riesgo relativo
RPM	Ruptura prematura de membranas
RPM-P	Ruptura prematura de membranas pretérmino
TAT	Complejo trombina antitrombina
TNF α	Factor de necrosis tumoral α
TLRs	Receptores toll-like

**INTRODUCCIÓN Y PLANTEAMIENTO GENERAL
Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA DE LA TESIS**

1. PARTO PRETÉRMINO: CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

El parto pretérmino (PP) se define como aquel que ocurre antes de las 37^{0/7} semanas de gestación como consecuencia de contracciones uterinas regulares que provocan modificaciones cervicales.

El PP es la principal causa de muerte neonatal (muerte en los primeros 28 días de vida) y es responsable del 27% de las muertes neonatales en todo el mundo en la actualidad, provocando un millón de muertes cada año (*WHO 2012, Lawn JE et al., 2010*). El riesgo de muerte neonatal disminuye a medida que se incrementa la edad gestacional al parto, pero la relación es no lineal (*Figura 1*). Por otro lado, como consecuencia de un PP ocurren consecuencias graves para el recién nacido pretérmino, como una mayor morbilidad y una mayor tasa de secuelas a largo plazo, incluyendo déficits del desarrollo psicomotor (por ejemplo parálisis cerebral, alteración en aprendizaje o alteraciones visuales), así como un incremento en el riesgo de enfermedad crónica en la etapa adulta (*Mwaniki MK et al., 2012*).

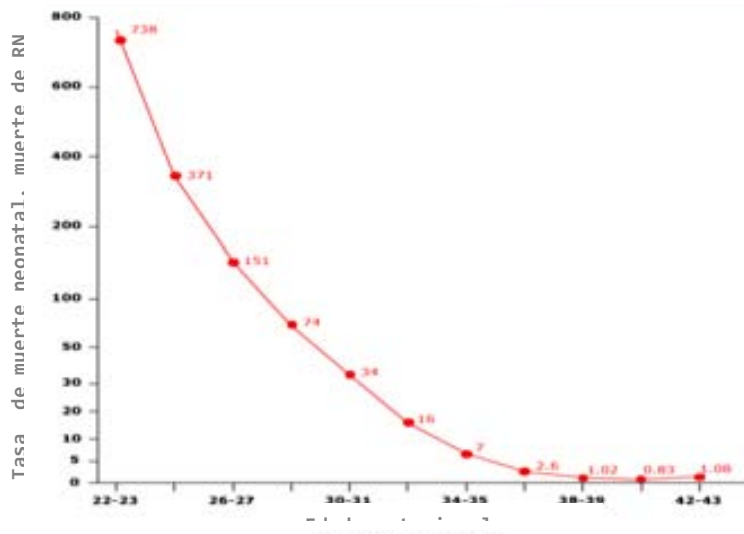


Figura 1: Mortalidad neonatal estratificada por edad gestacional, modificado Alexander et al., *Pediatrics* 2003; 111:e61.

El porcentaje de recién nacidos de bajo peso al nacer (menos de 1500 gramos) ha disminuido sólo de manera mínima desde un 1.46% en 2008 al 1.45% en 2010 (*Births 2010*). Por tanto, el PP continúa siendo un determinante mayor en la morbilidad a corto y a largo plazo en los recién nacidos, lactantes y niños.

Sólo algunos países disponen de información fiable sobre la prevalencia nacional de PP. La tasa de PP en todo el mundo se estima alrededor del 11% (oscila en un 5% - en algunos países europeos - y un 18% - en algunos países africanos-), y alrededor de 15 millones de niños nacen pretérmino cada año (con un rango entre 12 y 18 millones) (*WHO 2012, Blencowe H et al., 2012*). De estos PP, un 84% ocurre entre la 32 y 36 semanas, un 10% entre la 28 y 32 semanas y un 5% ocurre por debajo de la semana 28.

En Estados Unidos en 2010, el 11.99% de los partos fueron pretérmino (*Births 2010*). Los PP se distribuyen de la siguiente manera: 34 a 36 semanas (8.49%), 32 a 33 semanas (1.53%), menos de 32 semanas (1.97%).

En España, según las encuestas realizadas por la Sección de Medicina Perinatal de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, se ha pasado de una tasa de prematuridad del 5,5% en 1986 a un 8,08% en el año 2002 hasta un 9,47% en la última publicación de la Base de Datos Perinatal Nacional referente al año 2004 (*González González NL et al., 2004*). La mortalidad perinatal en España durante el año 2004 ha sido de 9,1%, lo que supone que la mortalidad perinatal atribuible a la prematuridad se sitúa en torno al 6,3% (*González González NL et al., 2006*).

Si tenemos en cuenta que cada año se asisten en España alrededor de 400,000 partos, podemos asumir que al menos 35.000 recién nacidos serán pretérmino. Sin embargo, la distribución de los recién nacidos pretérmino según la edad gestacional permite establecer una clara división pronóstica entre ellos. El grupo de mayor frecuencia (77%) está constituido por los pretérminos entre la semana 33 y 36. El otro grupo (23%) incluye aquellos pretérminos nacidos entre las 22 y 32 semanas. Así pues, alrededor de una cuarta parte de prematuros nacerá con menos de 32 semanas, es decir, con un peso inferior a 1500 grs. Es en éste último grupo donde se concentra la mayor morbi-mortalidad (*Cabero i Roura L., 2004*).

2. PARTO PRETÉRMINO: CLASIFICACIÓN

Los subtipos de parto prematuro han sido definidos de manera variable. La clasificación en función de la edad gestacional se establece de la siguiente manera (WHO, 2012): Pretérmino tardío (34^{0/7} a 36^{6/7} semanas), pretérmino moderado (32^{0/7} a 33^{6/7} semanas), pretérmino severo (28^{0/7} a 31^{6/7} semanas) y extremadamente pretérmino (menos de 28 semanas). La clasificación en función del peso del recién nacido al nacer se establece así (WHO, 2012): Bajo peso al nacer (<2500 gramos), muy bajo peso al nacer (<1500 gramos) y extremadamente bajo peso (<1000 gr).

Otra clasificación utilizada establece el tipo de inicio del PP bien espontáneo o bien inducido por causa médica. Aproximadamente el 70-80% de los PP ocurren espontáneamente y de éstos, se producen un 40-50% de los casos como consecuencia de una amenaza de parto pretérmino que finaliza en parto inevitablemente; un 20-30% de los PP espontáneos ocurren en el contexto de una ruptura prematura de membranas (RPM). El 20-30% restante de casos de PP no espontáneos están indicados por causa materna o fetal (por ejemplo preeclampsia, placenta previa, desprendimiento de placenta, restricción de crecimiento fetal (RCIU), gestación múltiple) como muestra la *Tabla 1*.

Etiología	Frecuencia (porcentaje)
Parto pretérmino espontáneo	30 al 50
RPM-P	5 al 40
Gestación múltiple	10 al 30
Preeclampsia / eclampsia	12
Sangrado anteparto	6 al 9
RCIU	2 al 4
Otras	8 al 9

Tabla 1: Proporción de parto pretérmino en función de su etiología. Adaptado de: Slattery, MM, Morrison, JJ. *Lancet* 2002; 360:1489.

Recientemente se ha descrito una nueva clasificación combinada utilizando la asociación de factores. La Alianza Global para la Prevención del Parto Prematuro y Muerte Fetal ha propuesto recientemente un sistema de clasificación alternativo (Villar J., 2012). Mediante este sistema, el PP se clasifica en categorías en función del fenotipo clínico basado en:

- Uno o más factores de la madre, placenta o feto
- Presencia o ausencia de trabajo de parto
- Vía del parto (espontáneo o indicación médica)

Este sistema no establece ningún PP en un fenotipo predefinido (espontáneo o indicado) y permite que algunas condiciones maternas, fetales o de placenta relevantes puedan formar parte del fenotipo. Bajo esta nueva clasificación, un PP podría incluir las gestantes que hayan parido entre a 37^{0/7} y 38^{6/7} semanas de gestación, que podría

incrementar la tasa de PP hasta el 28%, que sería más del doble de lo habitualmente publicado (alrededor del 12% para PP $<37^{0/7}$ semanas).

3. PARTO PRETÉRMINO ESPONTÁNEO: PATOGÉNESIS

Aproximadamente un 70% de los PP que ocurren espontáneamente se producen como resultado de una amenaza de parto prematuro (APP, 45%) o una ruptura prematura de membranas (RPM, 25%); la intervención de problemas maternos o fetales genera el 30% restante (ver *Tabla 1, pág 12*). Diversos factores de riesgos epidemiológicos y clínicos se han asociado al PP espontáneo (*Tabla 2*).

Factores de riesgo de Parto Pretérmino

No pareja estable

Bajo nivel socioeconómico

Ansiedad

Depresión

Eventos adversos personales (divorcio, separación, muerte)

Cirugía abdominal durante el embarazo

Problemas ocupacionales (bipedestación mantenida, uso de máquinas industriales, ejercicio físico, estrés mental o ambiental relacionado con el trabajo o condiciones de trabajo)

Gestación múltiple

Polihidramnios

Anomalía uterina

Leiomioma uterino

Cambios en el útero inducidos por el dietilestilbestrol

Historia de abortos de segundo trimestre

Historia de cirugía cervical

Dilatación o acortamiento cervical

Infecciones de transmisión sexual

Pielonefritis, apendicitis, neumonía

Infección sistémica

Bacteriuria

Enfermedad periodontal

Placenta previa

DPPNI

Sangrado vaginal, especialmente en más de un trimestre

Parto pretérmino previo

Consumo de tóxicos

Tabaco

Edad materna (<18 y > 40)

Raza afroamericana

Nutrición deficiente y bajo Índice de Masa Corporal (IMC)

Control prenatal inadecuado

Anemia (Hb < 10 g/dl)

Excesiva contractilidad uterina

Fenotipo

Anomalía fetal

RCIU

Factores ambientales (calor, polución, ...)

Tabla 2: Factores de riesgo de PP espontáneo. Adaptado de: Slattery, MM, Morrison, JJ. Lancet 2002; 360:1489.

Determinados factores genéticos se han reconocido como determinantes en el PP. Sin embargo, la magnitud del efecto y el grado en que los

factores genéticos contribuyen a las diferencias raciales en el riesgo de PP según la población continúa siendo aún desconocido (*Muglia JL et al., 2010*).

Existen varios procesos patogénicos primarios que desembocan en una vía final común que acaba en un PP espontáneo. Los cuatro procesos primarios son:

- Activación prematura del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) materno o fetal
- Respuesta inflamatoria/infección exagerada
- Desprendimiento de placenta (hemorragia decidual)
- Distensión uterina patológica

Estos procesos pueden iniciarse previamente a que la APP o la RPM sean diagnosticados clínicamente.

3.1. Activación del eje hipotálamo-hipofisario adrenal (HHA)

El estrés es un elemento común que activa una serie de respuestas adaptativas en el compartimento materno y fetal. Desde esta perspectiva, la activación prematura del eje HHA puede iniciar el PP (Figura 2).

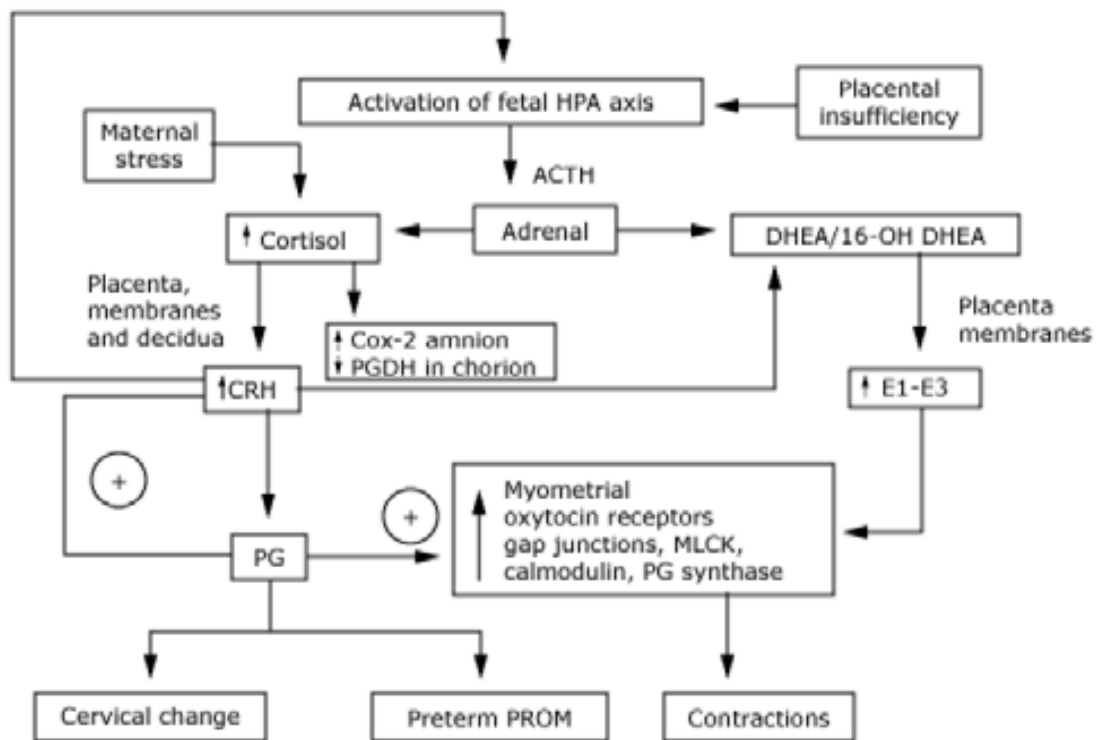


Figura 2: Patogénesis del PP espontáneo; HPA: hipotálamo-pituitario-adrenal; ACTH: Adrenocorticotropin hormone 16-OH; DHEA: 16-hydroxydehydroepiandrosterone; E1 - E3: estrogen, estradiol, estrone; CRH: Corticotropin releasing hormone; Cox-2: Cyclooxygenase 2; PG: Prostaglandin; MLCK: Myosin Light chain kinase; PROM: Premature rupture of membranes; PGDH: Hydroxyprostaglandin dehydrogenase

Algunos factores estresantes maternos físicos o psicológicos, incluyendo la depresión, pueden activar el eje materno HHA y asociarse a una mayor tasa de PP (Murphy CC. Et al, 2001, Dole N. et al, 2003).

Como ejemplo, un estudio que incluyó una cohorte prospectiva de mujeres con síntomas depresivos de manera precoz durante la gestación mostró que este grupo de mujeres tuvo casi el doble de riesgo de PP que las mujeres sin dichos síntomas (*Li D et al., 2009*). Por otro lado, los datos derivados de una gran base de datos de New York proporcionaron evidencias de que las mujeres con estrés postraumático tenían mayor riesgo de tener un parto pretérmino (OR 2.48, IC 95% 1.05-5.84). (*Lipkind HS et al., 2010*)

La activación prematura del eje HHA fetal se podría generar como consecuencia del estrés de la vasculopatía uteroplacentaria y tiene mayor correlación con un parto prematuro posterior que con el estrés materno (*Salafia CM et al., 1998*). En otro estudio, el PP espontáneo por debajo de la semana 35 a 36 de gestación estuvo asociado con un incremento de 4 a 7 veces de riesgo de evidencia de daño vascular en el estudio anatomopatológico de la placenta, sangrado, disrupción vascular fetal o ausencia de conversión fisiológica normal de las arterias espirales maternas (*Kelly R et al., 2009*). En un estudio posterior, la preeclampsia severa se asoció con un incremento en 3 puntos del riesgo de PP espontáneo (*Kramer MS et al., 1992*). En contraste con las primeras gestaciones no complicadas, un tercer estudio encontró que aquellas gestantes que tenían un PP espontáneo en su primer embarazo, tenían incrementado el riesgo de PP, preeclampsia y RCIU en su segunda gestación (*Lykke JA et al., 2009*). Cuanto más precoz fuera el PP en el primer embarazo, mayor riesgo de que una de estas complicaciones apareciera en su segunda gestación.

Los mecanismos por los que se produce la activación del eje HHA para provocar un PP incluyen:

- Incremento de la producción placentaria y liberación de la hormona CRH (Corticotropin-releasing hormone), que aparece para programar el “reloj placentario” (*Korebrits C et al., 1998*).
- Incremento de la liberación de la hormona adrenocorticoidea hipofisaria (ACTH), que estimula la producción de componentes estrogénicos placentarios y prostaglandinas que podrían activar el miometrio e iniciar el trabajo de parto (*Challis JR et al., 1989*).

Hormona libre corticotropina (CRH): La CRH juega un papel tanto en el parto a término como en el parto pretérmino. La CRH se produce en el hipotálamo pero durante el embarazo también se expresa por el trofoblasto coriónico y placentario, amniocorion y por las células deciduales (*Zoumakis E et al, 1997*). Este hecho estimula la secreción de ACTH desde la hipófisis, que promueve la liberación de cortisol desde la suprarrenal. En el eje materno HHA, el cortisol inhibe la CRH hipotalámica y la liberación de ACTH hipofisaria, creando un feedback de inhibición. En contraste, el cortisol estimula la liberación de CRH en el compartimento decidua-trofoblasto-membrana (*Pretraglia F et al, 1991*). La CRH, por otro lado, establece la activación del eje HHA materno y fetal, estableciendo una potente reacción de estimulación positiva.

La CRH también incrementa la producción de prostaglandinas en el amnios, corion y decidua (*Jones SA et al., 1990*). Por otro lado, las prostaglandinas estimulan la liberación de CRH desde la placenta (*Pretraglia F et al., 1991*), creando una segunda reacción de estimulación positiva para la secreción de CRH.

En una gestación normal se establece la hipótesis de que la maduración del eje HHA fetal y el desarrollo de la zona fetal de la glándula suprarrenal fetal comienzan a mitad de la gestación debido a un incremento fisiológico en la secreción fetal de cortisol y a una potente liberación de CRH desde la placenta (*Lockwood CJ et al., 1996*). El efecto de la CRH aumenta próximo al término de la gestación debido a una reducción en la proteína asociada a la CRH en sangre materna (*Perkins AV et al., 1993*). Como se ha mencionado anteriormente, la CRH induce un incremento en la síntesis de cortisol suprarrenal materno y fetal así como la producción de prostaglandinas placentarias que promueve un feedback positivo que conlleva elevados niveles de CRH, cortisol y prostaglandinas (*Majzoub JA et al., 1999*). También existe evidencia de que la CRH puede directamente incrementar la activación miometrial (*Grammatopoulos DK et al., 1999*).

El incremento de prostaglandinas finalmente resulta desencadenando el parto a través de la elaboración de proteasas del tracto genital (por ejemplo, metaloproteasas de matriz (MMPs)) e incrementa la contractilidad miometrial (*Gibb W.,*

1998). Estudios *in vitro* en células miométriales humanas han sugerido que las prostaglandinas actúan para incrementar el ratio de expresión del receptor de progesterona (RP) A frente al receptor B (Madsen G et al., 2004). Dado que la isoforma A puede antagonizar los efectos anti-parto de la isoforma B, estos hallazgos sugieren que las prostaglandinas podrían inducir la ausencia de función de la progesterona. De hecho, dado que las prostaglandinas pueden inducir el parto virtualmente en cualquier momento de la gestación, su producción es una parte integral de la vía común final del PP.

Si la secuencia de eventos descritos anteriormente ocurre demasiado pronto durante la gestación, aparece la APP y el PP. Este hecho ha sido ilustrado en un estudio prospectivo de cohortes que midió las concentraciones en suero de CRH entre la semana 17 y 30 de gestación en 860 gestantes no seleccionadas (McLean M et al, 1999). La media de CRH en suero en aquellas gestaciones que acabaron en un PP (37 mujeres) fue dos múltiplos de la mediana de las gestantes con la misma edad gestacional que tuvieron un parto a término.

El incremento del tamaño de la zona fetal suprarrenal se ha correlacionado con una importante actividad suprarrenal y con un incremento del volumen de la glándula suprarrenal, medido por ecografía tridimensional, que es un potencial predictor de estrés asociado a prematuridad (Buhimschi CS et al., 2008). Sin

embargo, dado que la zona fetal adrenal no está bien desarrollada hasta el tercer trimestre, un PP asociado al estrés fetal es más fácil de considerar para PP tardíos.

Estrógenos: La activación del eje HHA también genera un PP debido a una vía que afecta a los estrógenos. La secreción de ACTH desde la hipófisis fetal estimula la síntesis suprarrenal de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA), que se convierte en 16-hidroxi-DHEA-S en el hígado fetal. La CRH placentaria puede también aumentar la producción de DHEA directamente (*Smith R et al, 1998*). La placenta convierte estos precursores de andrógenos en estrona (E1), estradiol (E2) y estriol (E3), que en presencia del receptor alfa de estrógenos (RE α) activa el miometrio por el incremento de la formación de uniones de hendidura, receptores de oxitocina, actividad de prostaglandinas y enzimas responsables de la contracción muscular (calmodulina y miosina) (*Chakravorty A et al, 1999*).

Más aún, la ausencia funcional de progesterona descrita anteriormente se acompaña de un incremento de las concentraciones de ER- α miometrial, permitiendo la activación miometrial inducida por estrógenos.

En el contexto de una infección inducida por estrés fetal, el ratio cortisol-DHEA fetal se mantiene bajo, sin observar correlación entre el volumen de la glándula fetal suprarrenal y niveles de cortisol o de DHEA (*Buhimschi CS et al., 2008*). Esto

sugiere que la infección asociada al parto prematuro podría activar otras vías alternativas.

El valor predictivo potencial de los estrógenos ha sido sugerido en un estudio prospectivo en el que se realizaron determinaciones seriadas de E3 salivar (McGregor JA et al., 1995). El estradiol medio salivar fue más alto entre las semanas 24 y 34 de gestación en gestaciones únicas que finalizaron en parto pretérmino que en aquellas que finalizaron a término. Se detectó un pico en los niveles de E3 salivar en ambos grupos entre 3 y 4 semanas antes del inicio del parto.

3.2. Inflamación

La inflamación es un proceso altamente coordinado que ocurre para proteger el organismo (*Ramos GC, 2012*). Cuando es adecuadamente controlada la inflamación es beneficiosa, pero cuando se altera su regulación puede llegar a ser dañina (*Medzhitov R, 2010*). Datos clínicos y de laboratorio muestran una relación entre el PP espontáneo y la presencia de patógenos sistémicos y/o del tracto genitourinario (*Sheiner E et al., 2009; Smaill F, 2001; Donder GG et al, 2009*). Por ejemplo:

- En un estudio largo retrospectivo basado en una población de 199.093 partos, un 2.5% de pacientes tenía bacteriuria asintomática, que estuvo asociado de manera independiente al PP (OR ajustado 1.6, 95% IC 1.5-1.7) (*Sheiner E et al., 2009*). A la inversa, el diagnóstico y tratamiento de la bacteriuria asintomática reduce el riesgo de PP (*Smaill F, 2001*).
- En otro estudio de 759 mujeres a las que se las evaluó en primer trimestre la flora vaginal, se observó que en aquellas sin anomalías en la flora vaginal tuvieron un 75% menor riesgo de parto antes de la semana 35, frente a aquellas con alteración en la flora vaginal (OR 0.26; IC 95% 0.12-0.56) (*Donder GG et al, 2009*). La ausencia de lactobacillus y la presencia de vaginosis bacteriana se asociaron ambas a un incremento de 2 en el riesgo de PP, mientras que la presencia vaginitis asociada a cocos aerobios gram positivos se asoció a tres veces mayor riesgo de PP (OR 3.2; 95% IC 1.2-9.1). Sin embargo, el tratamiento de la vaginitis bacteriana no parece asociarse de

manera consistente a la reducción de PP en pacientes de bajo riesgo (Nygren P et al, 2008).

- De manera similar, la enfermedad periodontal y la consecuente inflamación sistémica podría jugar un papel en la activación del PP (51). Estudios de intervención no han demostrado un beneficio en el tratamiento (Polizos NP et al., 2009).
- Finalmente, tanto la corioamnionitis subclínica como clínica son mucho más frecuentes en los partos pretérminos, y podrían suponer un 50% de los PP antes de las 30 semanas de gestación (Gravett MG et al., 2004).

Estos estudios y otros sugieren que los trastornos de la inmunidad innata o adquirida materna, más que el mero hecho de la presencia de bacterias en el tracto genital, son las causas primarias de la inflamación asociada al PP.

Existe una disparidad racial significativa en la inflamación asociada al PP con las gestantes afroamericanas desproporcionalmente afectas (Hitti J et al., 2007). Este hecho podría explicarse ya que múltiples polimorfismos genéticos de la vía inflamatoria maternal y fetal relacionados con el PP asociado a la inflamación han sido detectados con mayor prevalencia en madres y/o fetos afroamericanos que en caucásicos (Anum EA et al., 2009; Menon R et al., 2009). Por ejemplo, aquellas madres afroamericanas que presentan tanto un polimorfismo del gen del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y una vaginosis

bacteriana, tienen un riesgo significativamente más alto de PP (OR 6.1; IC 95% 1.9-21.0) (Macones GA et al., 2004).

La unión de ligandos bacterianos a receptores toll-like (TLRs) en la decidua, amnion, corion y células cervicales y placentarias induce la transcripción del factor Nfkappa-B que activa la respuesta materna y/o fetal inflamatoria en individuos susceptibles que se asocia al PP (Figura 3). La activación de los TLRs depende no sólo de la presencia de bacterias sino de un grupo de señales intracelulares (por ejemplo MyD88), moléculas co-receptoras (por ejemplo CD14) y receptores modulares solubles (TLR2 soluble, receptor TNF-1, receptor de IL-6, gp130 y RAGE) (Menon R et al., 2008; Dulay AT et al., 2009).

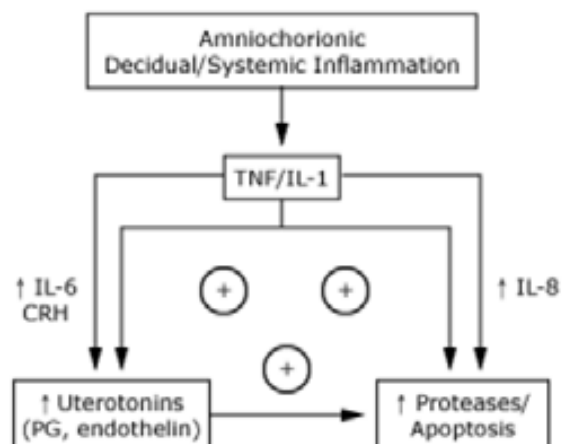


Figura 3: Inflamación coriomaniótica; CRH: corticotropin releasing hormone; TNF: tumor necrosis factor; IL: interleukin; PG: prostaglandins.

Esta respuesta mediada por TLR se caracteriza por la presencia de neutrófilos, macrófagos activados y varios mediadores pro-inflamatorios (como la IL-6 y 8; FNT, factor estimulante de colonias

de granulocitos, factor 2 estimulante de colonias y MMPs). El mediador inicial de esta respuesta es la Interleukina β (IL- β) y TNF, que potencian la producción de prostaglandinas por la inducción de la expresión de ciclooxigenasa 2 (COX-2) en el amnios y decidua mientras inhibe la enzima que metaboliza las prostaglandinas, la 15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa (PGDH) en el corion (*Challis JR et al., 2001*). Más aún, IL-1 beta y/o el TNF directamente potencian la expresión de varios MMPs en el amnion, corion, decidua y cérvix para degradar la matriz extracelular de las membranas fetal y cérvix (*Oner C et al., 2008*).

De hecho, la corioamnionitis se asocia con una intensa reacción decidual mediada por IL-8 y Estimulante Formador de Colonias de granulocitos (CSF) -2 que reclutan neutrófilos capaces de potenciar otros MMPs causantes de PPRM e IL-1 beta y/o TNF provocado por el incremento de IL-8 y CSF-2 en las células deciduales (*Arcuri et al., 2009*). El TNF α juega un papel adicional, ya que induce apoptosis (muerte fetal fisiológica). Los niveles elevados de TNF α y el incremento de apoptosis en las células epiteliales del amnios se han asociado con PPRM (*Lei H et al., 1996*). La corioamnionitis también se asocia a un incremento de la producción de IL-6 en la decidua y en la membrana (*Lockwood CJ et al., 2010*) que a su vez, estimula la producción de prostaglandinas en las membranas y en la decidua; y la expresión del G-CSF, que recluta y activa neutrófilos (*Fortunato SJ et al., 1996*). La activación del complemento también juega un papel (*Lynch AM et al., 2008*). De hecho, tanto la respuesta inflamatoria

materna como fetal a la infección son procesos que pueden desembocar en un PP o una PPRM. Al contrario, la presencia de bacterias, sin una respuesta materna/fetal, no siempre causa un efecto adverso, como se comprobará más adelante.

Los niveles de mediadores pro-inflamatorios elevados se han demostrado en el líquido amniótico de mujeres con PP y membranas intactas, y estos niveles se han correlacionado con resultados positivos del cultivo de líquido amniótico y membranas fetales. En una revisión que incluyó 17 estudios con 6270 gestantes asintomáticas, la elevación de los niveles de IL-6 en muestras de líquido amniótico y cervico-vaginales a mitad de gestación predijo un PP con una OR de 3.05 (IC 95% 2.00-4.67; número a tratar=7) y 4.52 (IC 95% 2.67-7.65; número a tratar= 7), respectivamente (*Wei SQ et al., 2010*). Aún más, las pacientes con inflamación intraamniótica que acabarán en un PP parecen tener un mismo patrón proteómico en líquido amniótico, secreción cervico-vaginal y en suero materno (*Buhimschi IA et al, 2005*). Las pacientes con infección intraamniótica que finalizaron en un PP presentaron defensinas-1 y 2 de neutrófilo y calgranulinas A y C. La presencia de dos o más de estas proteínas tiene más del 90% de sensibilidad y especificidad para la detección de la inflamación intraamniótica. Aunque la medición de estos mediadores pro-inflamatorios es posible, este tipo de tests no han sido suficientemente estudiados para aplicarse en la práctica clínica en el momento actual.

Bacterias: Además de la inducción a la respuesta inflamatoria, las bacterias podrían tener un papel directo en la patogénesis del PP. Algunos organismos (*Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacteroides* y *Enterobacter*) son capaces de producir proteasas, colagenasas y elastasas que pueden degradar las membranas fetales (*McGregor JA et al., 1986*). Las bacterias también pueden producir fosfolipasa A2 (que lleva a la síntesis de prostaglandinas) y endotoxina, sustancias que estimulan las contracciones uterinas y pueden causar un PP (*Gibbs RS et al., 1992*).

Algunas técnicas metagenómicas, incluyendo la detección del gen 16S-rRNA, han permitido una mejor comprensión del espectro de agentes microbianos cultivados y no cultivados envueltos en la patogénesis del PP (*Turnbaugh PJ et al., 2007*). Mediante herramientas metagenómicas, diversos grupos de investigación han publicado que, en gestaciones complicadas con un PP secundario a una infección, aproximadamente dos tercios de las bacterias del líquido amniótico detectadas por métodos independientes del cultivo, no han sido detectadas por el cultivo clásico (*DiGiulio DB et al., 2008; Han YW et al., 2009*). Esto incluye las especies no cultivadas o difíciles de cultivar como *Fusobacterium nucleatum*, *Leptotrichia* (*Sneathia*), *Bergeyella*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* y *Clostridiales*.

Mediadores proinflamatorios no relacionados con la infección: La etiología no infecciosa, como la hipoperfusión placentaria, también puede incrementar la producción de mediadores proinflamatorios (*Pierce BT et al., 2000*). Este podría ser otro mecanismo a tener en cuenta para justificar la elevada tasa de PP espontáneo en los RCIUs (*Zeitlin J et al., 2000*).

3.3. Hemorragia decidual

El sangrado vaginal de la hemorragia decidual se asocia a un alto riesgo de PP y PPRM (Salafia CM et al., 1995). La hemorragia decidual (desprendimiento de placenta) genera un daño en los vasos sanguíneos de la decidua y se presenta clínicamente como un sangrado vaginal o una formación de un hematoma retroplacentario (Buhimschi CS et al., 2010). En un estudio caso-control de 341 pacientes, el sangrado vaginal en más de un trimestre incrementó el riesgo de PPRM en siete veces (Harger JH et al., 1990). En otras series, la hemorragia decidual oculta (que se manifiesta como un depósito de hemosiderina y la formación de un hematoma retrocoriónico) estaba presente en el 38% de las pacientes con PP entre 22 y 32 semanas de gestación debido a PPRM y en el 36% de las pacientes con un PP tras una APP; estos hallazgos placentarios estaban presentes sólo en el 0.8% de los partos a término ($p < 0.01$) (Buhimschi CS et al., 2010).

Como ya se ha mencionado anteriormente, el PP está claramente asociado a la evidencia histológica de daño y hemorragia de las arterias espirales maternas (Kelly R et al., 2009). En un estudio de cohortes prospectivo de análisis de genotipos maternos, los resultados de la gestación y la AP placentaria en 560 caucásicas y 399 afroamericanas, la mutación en el factor V de Leiden y del angiotensinógeno-6G>A estuvieron positivamente predisuestas a PP (OR 4.8; IC 95% 1.6-14.2 y OR 3.8, con IC 1.3-10.5, respectivamente), pero no con otras causas de PP y sólo en las gestantes caucásicas (Gargano JW et al., 2009). Este hallazgo sugiere que los polimorfismos predisponen a la vasculopatía

decidual, trombosis, y desprendimiento de placenta, que también predispone al PP. Estos hallazgos ayudan a entender la predominancia de PP asociado a DPPNI en poblaciones europeas (*Strobino B et al., 1989*).

El desarrollo de una PPRM en el contexto de un DPPNI puede estar relacionado con la elevada concentración decidual de factor tisular, el mediador celular primario de la hemostasia. Seguido de la hemorragia intrauterina del DPPNI, el factor tisular decidual se combina con el factor VIIa para activar el factor Xa, que junto con su cofactor, Va, genera trombina (*Figura 4*). Además sus propiedades hemostáticas, la trombina se une a los receptores activadores de la protesa decidual (PAR 1 y 3) que regulan la expresión de proteasas como MMPs (*Mackenzie AP et al., 2004*).

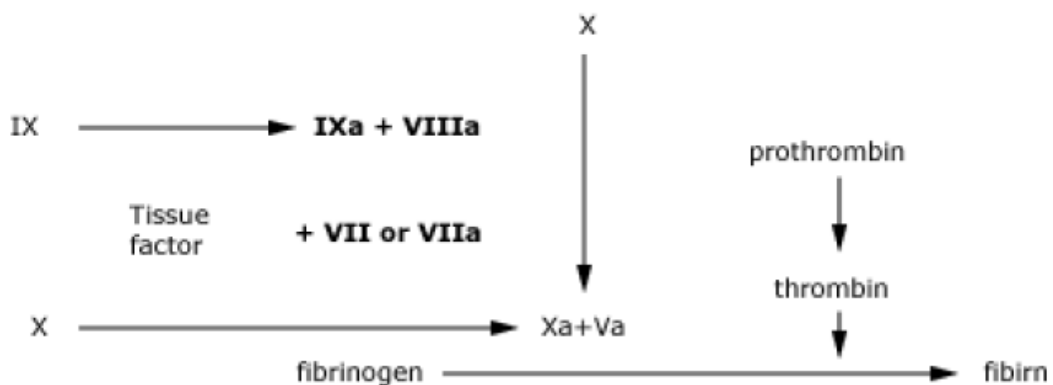


Figura 4: Mecanismo por el cual el factor tisular produce trombina.

El DPPNI puede ir acompañado de un proceso inflamatorio en ausencia de infección (Buhimschi IA et al., 2008). Algunos estudios proteómicos han proporcionado evidencia de que las proteasas y las cadenas de hemoglobina libre pueden activar la inmunidad innata y crear un mecanismo que refuerce el proceso inflamatorio, que acaba en un PP o PROM. Además, la trombina es un potente inductor de la IL8 en las células deciduales, que justifica el denso infiltrado de neutrófilos observado en un DPPNI asociado a PPRM en ausencia de infección (Lockwood CJ et al., 2005). Estas sustancias promueven la degradación de la matrix extracelular de las membranas fetales, que acaban en una PPRM (Figura 5).

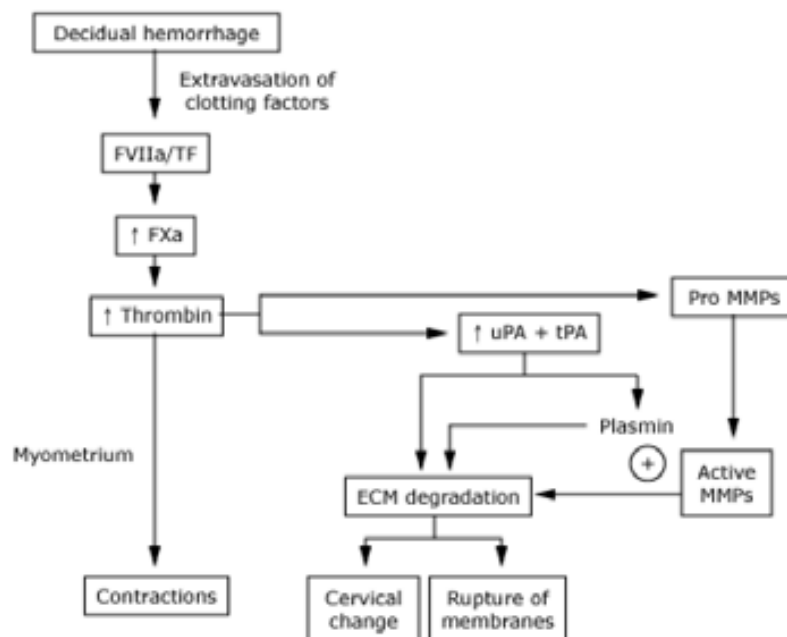


Figura 5: Hemorragia decidual. F: factor; TF: tissue factor; MMP: matrix metalloproteinases; ECM: extracellular matrix; uPA: urokinase-type plasminogen activator; tPA: tissue-type plasminogen activator.

La hemorragia decidual produce una intensa generación de trombina local. Algunos factores hormonales como la progesterona juegan un papel como moduladores (Lockwood CJ et al., 2009). La trombina también induce la síntesis de elementos del sistema fibrinolítico en las células deciduales (Norwitz ER et al., 2007). Sin embargo, el efecto primario de la trombina es inhibir la fibrinólisis por la generación del inhibidor del plasminógeno tipo 1 (PAI-1). Esto permite anular la hemorragia en la zona del DPPNI, sugiriendo que la proteólisis decidual asociada al DPPNI y PPRM están mediadas primariamente por la expresión de MMP potenciador de trombina.

En estudios de laboratorio, pequeñas cantidades de trombina producidas durante la coagulación pueden incrementar la frecuencia, intensidad y tono de las contracciones miométriales; efecto que es suprimido por los inhibidores de trombina que contiene la sangre (O'Sullivan CJ et al., 2004). Este hecho podría ser un mecanismo por el que las gestaciones con PP presentan sangrado anteparto. Sin embargo, el principal efecto de la trombina es mantener la hemsotasia en el lugar de la hemorragia decidual, además de estimular las contracciones uterinas (Norwitz ER et al., 2007).

La activación de trombina (medida por los niveles en suero del complejo trombina-antitrombina (TAT)) se ha detectado en mujeres con APP. Un estudio piloto de 23 gestantes entre la 24.0 y 32 semanas ingresadas con APP observó niveles significativamente elevados de TAT en aquellas pacientes que tuvieron el parto en las 3 semanas

siguientes a la determinación comparada con las pacientes que no parieron en las tres semanas siguientes (niveles de TAT 7.8 ± 2.86 ng/ml, 5.77 ± 1.43 ng/ml, respectivamente) (Elovitz MA et al., 2001). Un nivel de TAT superior a 8.0 ng/ml en mujeres sintomáticas tuvo una sensibilidad, especificidad y un valor predictivo positivo y negativo de 50, 91, 80 y 71%, respectivamente, para el parto en 3 semanas. Un nivel de TAT superior a 6.3 ng/dl tuvo una sensibilidad, especificidad y un valor predictivo positivo y negativo de 75, 73, 67 y 73%, respectivamente. Estos resultados deberían ser validados antes de que los niveles de TAT se utilicen para el manejo y seguimiento de las pacientes.

3.4. Distensión uterina patológica

La gestación múltiple, polihidramnios y otras causas de excesiva distensión uterina han sido claramente descritos como factores de riesgo de PP. Un estiramiento exagerado del miometrio induce la formación de uniones de hendidura, sobrerregulación de receptores de oxitocina y producción de prostaglandina E2 y F2 así como la miosin quinasa, que son eventos críticos que preceden a las contracciones uterinas y a la dilatación cervical (*Figura 6*) (*Ou CW et al., 1997*). La distensión miometrial también incluye el incremento de la expresión de genes con un importante papel en la colagenosis y en la inflamación (*Sooranna SR et al., 2005*).

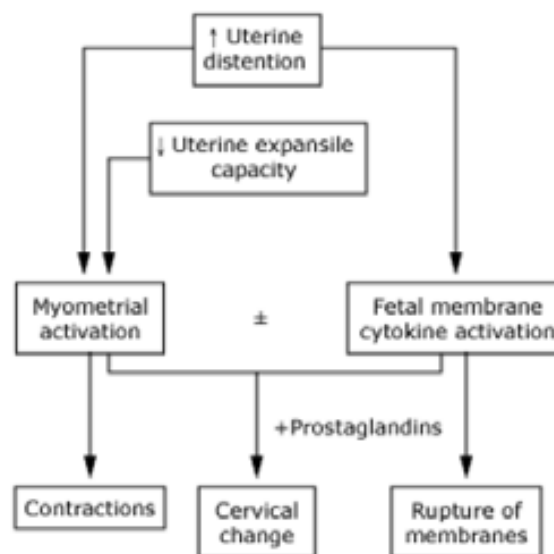


Figura 6: Efectos de La distensión uterina.

La distensión del compartimento fetal también contribuye a la activación miometrial. Las citoquinas, las prostaglandinas y la

colagenasa se producen como consecuencia del excesivo estiramiento de las membranas fetales (*Nemeth E et al., 2000*).

Cambio cervical patológico: La insuficiencia cervical se refiere a una dilatación patológica y a un borramiento del cérvix uterino no relacionado con el parto y que genera una pérdida gestacional no viable, así como un PP. Esto puede ocurrir con o sin distensión coexistente del cuerpo uterino y el cerclaje puede ser útil en casos seleccionados (*Owen J et al., 2009*).

La insuficiencia cervical debido a factores cervicales intrínsecos es probablemente un evento raro. Lo que ocurre habitualmente es un acortamiento progresivo previo a la viabilidad que produce una activación de las vías hemorrágicas de la inflamación hasta el punto de que existe máxima quiescencia miometrial, así como actividad decidua antiproteasa máxima en decidua, en líquido amniótico y en membrana fetal. Así, el cambio cervical se produce sin que preceda una APP o una PPRM.

Existen **factores genéticos** que pueden jugar un papel en el fenotipo del PP. Por ejemplo, la activación del alelo G13 en el microsatélite anti-inflamatorio IL-10 ocurre más frecuentemente en mujeres con insuficiencia cervical comparado con controles, sugiriendo que un incremento de moduladores antiinflamatorios pueden producir una insuficiencia cervical más que el fenotipo

PP o PPRM ante un estímulo inflamatorio o hemorrágico (*Warren JE et al., 2009*).

Ocasionalmente, **causas mecánicas** de la insuficiencia cervical pueden tener otras etiologías. En un estudio de cohorte retrospectivo de 624 mujeres que parieron después de conización electrocoagulación, el riesgo del PP se incrementó 2 veces y el riesgo mayor tras varios procedimientos o biopsias más amplias (*Jakobsson M et al., 2009*). Sin embargo, este efecto aparente podría reflejar un sesgo ya que otro estudio retrospectivo de mujeres con CIN3 comparado con mujeres sin historia de CIN encontró que el grupo control tuvo más PP espontáneo de manera significativa (OR 1.52; IC 95% 1.29-1.80) y que la conización no alteró la tasa de complicaciones obstétricas (*Shanbhag S et al., 2009*). Esto sugiere que los factores de riesgo inmunológicos, clínicos o sociales asociados con el desarrollo del CIN más que la cirugía cervical sola, podrían incrementar las tasas de PP en mujeres que han tenido una conización previa.

4. CRIBADO DEL RIESGO DE PARTO PRETÉRMINO

Existen diversos factores de riesgo de parto prematuro (*Tabla 2, véase pág. 15*). Algunos de ellos son reversibles y otros son permanentes. La identificación de factores de riesgo de PP espontáneo antes de la concepción o precozmente durante la gestación puede permitir realizar intervenciones que pueden prevenir esta

complicación. Sin embargo, este objetivo no siempre es posible por varias razones:

- La causalidad de los factores de riesgo propuesto ha sido difícil de demostrar. Algunas complicaciones obstétricas que acaban en un PP requieren cofactores para provocar este efecto, complicando aún más su causalidad.
- Muchos PP espontáneos ocurren en mujeres sin ningún factor de riesgo.
- No existe un modelo animal adecuado para estudiar el PP.

Los avances realizados durante los últimos años han hecho posible el aumento de la supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso. Varios son los factores que justifican esta mejoría: la mejor atención prenatal, el empleo generalizado de los corticoides antenatales, la atención individualizada durante el parto, la mejoría en las técnicas de reanimación postnatal y la administración de surfactante, bien como profilaxis o bien como tratamiento de la enfermedad de la membrana hialina. Sin embargo, las tasas de prematuridad no han variado de manera importante (*Goldenberg RL et al., 2008*).

Por otro lado, el aumento de la supervivencia se asocia a una serie de complicaciones respiratorias, visuales, auditivas, neurológicas, cognitivas o de comportamiento no despreciables (*Iams JD et al., 2008*).

Por todo ello, la tendencia en los últimos años ha sido actuar en la identificación de los factores de riesgo del parto pretérmino, la predicción, para establecer medidas o estrategias de prevención.

4.1. Factores de riesgo reproductivos

4.1.1. Historia de PP: Algunos factores de riesgo para PP pueden persistir embarazo tras embarazo. Un PP previo es el factor de riesgo con mayor peso para que vuelva a ocurrir un PP, y las recurrencias a menudo ocurren a la misma edad gestacional (*Bloom SL et al., 2001; Esplin MS et al., 2008; Bhattacharya S et al., 2010*). Sin embargo, la mayor parte de las mujeres que han tenido un PP previo tendrán los embarazos posteriores de duración normal (*Esplin MS et al., 2008, Ananth CV et al., 2006*).

El riesgo de PP es mayor cuando:

- El PP ha sido el penúltimo embarazo
- Existe una historia de múltiples PP

En grandes series, la frecuencia del PP recurrente ha sido del 14 al 22% después de un PP, 28 al 42% después de 2 PP (*Tabla 3*), y 67% después de tres PP (*Tabla 4*) (*McManemy J et al., 2007; Lykke JA et al., 2009*). El antecedente de un parto a término disminuye el riesgo de PP en embarazos posteriores.

	Riesgo de PP en próximo embarazo, porcentaje	Riesgo de PP antes de las 28 semanas, porcentaje
No PP previo	9	0.23
PP previo	22	
PP previo 23-27 semanas		5
PP previo 28-34 semanas		3
PP previo 35-36 semanas		1

Tabla 3: Riesgo de PP recurrente en un segundo embarazo. *Falta fuente*

	Riesgo de PP, porcentaje
Dos PP previos	42
Ambos entre 32-36 semanas	33
Ambos por debajo de 32 semanas	57
Parto a término seguido de PP	21
PP seguido de parto a término	13
Dos partos previos a término	5

Tabla 4: Riesgo de PP recurrente en un tercer embarazo. *Falta fuente*

El riesgo de PP precoz y recurrente es de particular importancia debido a su elevada morbilidad y mortalidad. Los resultados de dos series mostraron que aproximadamente del 5 al 7% de las mujeres que tuvieron un PP precoz en su primer embarazo, de nuevo tuvieron un PP a la misma edad gestacional en el siguiente embarazo (*Mercer B et al., 2005*). Comparativamente, si no hay historia de PP precoz previo, el riesgo de PP precoz es sólo de 0.2 a 0.8% en el siguiente embarazo.

Por otro lado, si ha ocurrido un PP en la madre de paciente o la paciente ha sido fruto de un PP, el riesgo de PP se incrementa de manera modesta.

4.1.2. Historia de abortos: no está claro que el aborto inducido sea un factor de riesgo independiente para un resultado adverso obstétrico. Una revisión sistemática de estudios que incluyen resultados obstétricos en gestantes con historia de aborto inducido mostró que este procedimiento se asociaba con un pequeño pero estadísticamente significativo riesgo de PP (8.7 versus 6.8%; OR 1.27, IC 95% 1.12-1.44), y este riesgo se incrementaba con el número de interrupciones de embarazo (*Shah PS et al., 2009*). Todos estos estudios retrospectivos tienen un sesgo de selección y un inadecuado ajuste para múltiples factores de riesgo de resultado adverso de embarazo (por ejemplo enfermedades de transmisión sexual, tabaco,...).

El aborto espontáneo, especialmente si es recurrente o bien ocurre en el segundo trimestre, se ha asociado con un incremento del riesgo de PP.

4.1.3. Intervalo corto entre embarazos: un periodo corto entre embarazos se considera un factor de riesgo de PP.

4.1.4. Reproducción asistida: aquellas gestaciones concebidas por reproducción asistida tienen un alto riesgo de PP.

4.2. Gestación múltiple

La gestación múltiple ocurre entre un 2 y un 3% de todas las gestaciones, pero un 17% ocurren por debajo de las 37 semanas y un 23% ocurre por debajo de las 32 semanas (ACOG, 2004). El incremento de las técnicas de reproducción asistida ha aumentado la incidencia de gestación múltiple, y este incremento a su vez ha incrementado la tasa de PP (Kiely JL, 1998).

El mecanismo de PP en gestaciones múltiples podría estar relacionado con la sobredistensión uterina, el incremento de volumen intrauterino, así como las complicaciones relacionadas como la incompetencia cervical. Sin embargo, existen también diversas causas relacionadas con el ambiente endocrino producido por la superovulación o la gestación múltiple. Por ejemplo, las gestaciones múltiples producen un incremento proporcional de los niveles de estrógenos, progesterona y esteroides sexuales comparados con las gestaciones únicas. El incremento de producción de esteroides en gestaciones múltiples podría desempeñar un papel en el inicio de PP. En particular, mayores niveles de relaxina asociados con la superovulación podrían causar insuficiencia cervical, con el consecuente PP (Weiss G et al., 1993).

La reducción de gestaciones múltiples, particularmente las de un número elevado de fetos, podría mejorar el resultado perinatal.

4.2.1. Gestación múltiple previa: el antecedente de un PP de gemelos no se establece claramente como un factor que incremente el riesgo de

PP en un embarazo único posterior, existen datos controvertidos (*Facco FL et al., 2007; Rafael TJ et al., 2012*).

4.3. Sangrado vaginal

La hemorragia decidual que se manifiesta como un sangrado vaginal en el primer y/o segundo trimestre, se asocia con un incremento del riesgo de PP y PROM (*Ekwo EE et al., 1992*). Las mujeres que tienen un sangrado vaginal de manera persistente tienen mayor riesgo de tener estas complicaciones respecto a aquellas que tienen un episodio aislado de sangrado.

En la gestación avanzada, la placenta previa y el desprendimiento de placenta están a menudo asociados a sangrado vaginal y frecuentemente acaba en un PP.

4.4. Infección

Múltiples estudios de diversas disciplinas (epidemiología, histopatología, microbiología, bioquímica y medicina materno-fetal) han mostrado la asociación entre infección/inflamación y PP. La observación más consistente viene de los patólogos de placenta que han descrito la evidencia histológica de corioamnionitis en las placentas del 20 al 75% de los PP espontáneos y cultivos positivos de membranas en el 30-60% de estos casos (*Klein LL et al., 2004*). En el Proyecto colaborativo Perinatal, la corioamnionitis se detectó en un 6% de 43,940 partos evaluados (*Williams MC et al., 2000*). La tasa se incrementaba con el descenso de la edad gestacional: 15% entre 28 y 32 semanas; 8% entre 33 y 36 semanas; y un 5% después de las 36 semanas de gestación.

Otros estudios han mostrado que los microorganismos asociados al PP son capaces de producir directamente protaglandina (PG) o fosfolipasa 2, que libera ácido araquidónico no esterificado desde la membrana de fosfolípidos, resultando en un incremento de producción de PGs (*Faro S, 1998*). Las PG son uterotónicas y contribuyen al borramiento cervical.

Los microorganismos vaginales también inducen una respuesta inflamatoria, definida como la presencia de más de 5 neutrófilos por campo. El incremento en el número de neutrófilos se correlaciona con mayores niveles de citoquinas, IL 1 y 8 (*Simhan HN et al., 2003*). Las citoquinas y eicosanoides parecen interactuar y acelerar otras

cascadas de actividad que resultan en un incremento en la producción de PG.

4.4.1. Bacteriuria asintomática: la bacteriuria asintomática se ha asociado con el PP. Una revisión sistemática realizada por la WHO evaluó el papel de la nutrición y el tratamiento antibiótico en la aparición del PP; el tratamiento de la bacteriuria asintomática se ha confirmado como causante del descenso de la incidencia de PP y de recién nacidos de bajo peso (*Villar J et al., 1998*). El exceso de mortalidad fetal en pacientes con ITU está relacionado con trastornos fetales o placentarios no infecciosos que pueden ocurrir de manera simultánea con bacteriuria y piuria; esta observación sugiere que la bacteriuria/piuria podría ser un marcador, así como causa, de resultado obstétrico adverso.

4.4.2. Enfermedad periodontal: la enfermedad periodontal es común en adultos. En humanos y en estudios animales, la enfermedad periodontal y los patógenos periodontales en líquido amniótico se han visto asociados con una gran variedad de efectos obstétricos adversos, incluyendo bajo peso al nacer, PP, RCIU, preeclampsia y muerte fetal (*Boggess KA et al., 2006; Offenbacher S et al., 2006*). Las bacterias del tracto oral que se han asociado con la enfermedad periodontal, así como con el PP son *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* y

Fusobacterium nucleatum (Newnham JP et al., 2005; Han YW et al., 2004). Existen 2 posibles mecanismos para el PP en mujeres con enfermedad periodontal, que son la colonización de la placenta y el líquido amniótico por la flora oral, así como la inflamación sistémica.

Una revisión sistemática de la enfermedad periodontal y resultado obstétrico desfavorable identificó 23 estudios observacionales y dos ensayos randomizados en este tema (Xiong X et al., 2006). Las conclusiones no son claras ya que los estudios tienen diseños diferentes y establecen criterios diferentes para el diagnóstico de la enfermedad periodontal y para la definición de resultado adverso. Más aún, estos estudios no ajustan adecuadamente por factores de confusión o el tamaño muestral no es adecuado para detectar diferencias significativas en resultado perinatal. Globalmente, 15 de 25 estudios muestran una asociación (ORs de 1.1 a 20) entre la enfermedad periodontal y el resultado obstétrico desfavorable (PP, bajo peso, preeclampsia, aborto o muerte fetal).

Otra revisión sistemática que evalúa varios de los mismos estudios, establece la misma conclusión (Vergnes JN et al., 2007). La enfermedad periodontal puede causar un PP por translocación de los patógenos periodontales a la unidad fetoplacentaria o bien por las acciones de los mediadores de inflamación de origen periodontal. Una alternativa y razonable explicación, es que la presencia de enfermedad periodontal es un marcador de individuos que tiene predisposición genética hasta una exagerada respuesta local o sistémica a determinados estímulos, como por ejemplo, las bacterias, que llevan a dos eventos clínicos

adversos diferentes: la enfermedad periodontal y el PP. Estos individuos pueden también responder en exceso a las bacterias vaginales con una excesiva producción de citoquinas que llevan al PP o a la PPRM. Por tanto, la enfermedad periodontal y el PP pueden estar epidemiológicamente asociados, pero no causalmente relacionados.

En este momento no existe suficiente evidencia desde ensayos clínicos bien diseñados en esta área que aclare una conclusión como el tipo de complicaciones obstétricas que se derivan de la enfermedad periodontal (Xiong X et al., 2006; Stamilio DM et al., 2007). Es más, existe evidencia de que el tratamiento de la enfermedad periodontal no mejora el resultado obstétrico.

4.4.3. Malaria: la malaria está asociada con el PP, bajo peso al nacer y otras morbilidades maternas y fetales (Aidoo M et al., 2001). El tratamiento materno mejora este resultado.

4.4.4. Otras infecciones: múltiples estudios han mostrado la asociación entre el PP y varias infecciones del tracto genital además de la bacteriuria asintomática (Tabla 5), incluyendo el Streptococo Grupo B (Valkenburg-van den Berg AW et al., 2009), Clamidia trachomatis (Andrews WW et al., 2000), vaginosis bacteriana (Meis PJ et al., 1995), Nessleria gonorrhoea, sífilis (Watson-Jones D et al., 2002) y tricomonas vaginalis (Cotch MF et al., 1997). Sin embargo, una relación causal para muchos de estas infecciones no ha sido demostrada (Valkenburg-van den Berg AW et al., 2009; Mancuso MS et al., 2011). Como ejemplo, los micoplasmas que se encuentran comúnmente en

secreción vaginal y cervical, pero no se ha establecido una relación con buena evidencia entre la colonización del tracto genital inferior y los resultados obstétricos desfavorables (*Carey JC et al., 1991*). Por otro lado, ensayos clínicos controlados utilizando placebo han mostrado que el tratamiento de la infección vaginal/endocervical tiene un efecto modesto o no tiene efecto en la prolongación de la gestación (*Martin DH et al., 1997*), y en el caso de la tricomonas vaginal, el tratamiento antibiótico parece dañino (*KLebanoff MA et al., 2001*). Muchos ensayos entremezclan la recolonización o reinfección después del tratamiento y el uso intercurrente de antibióticos no protocolizados. Finalmente, un estudio de mujeres con un PP previo y vaginosis bacteriana observó que estas mujeres tenían una longitud cervical significativamente más corta que pacientes similares sin vaginosis bacteriana; sin embargo, este efecto fue nulo tras realizar un ajuste por factores de confusión, que podría explicar porqué el tratamiento de la vaginosis bacteriana no tiene éxito para prolongar la gestación (*Mancuso MS et al., 2011*).

Infección	Odds ratio (intervalo de confianza 95%)
Vaginosis bacteriana < 16 semanas	7.55 (1.8-31.7)
N. gonorrhoeae	5.31 (1.57-17.9)
Bacteriuria asintomática	2.08 (1.45-3.03)
Chlamydia trachomatis	
A las 24 semanas	2.2 (1.03-4.78)
A las 28 semanas	0.95 (0.36-2.47)
Trichomonas vaginalis	1.3 (1.1-1.4)
U. urealyticum	1.0 (0.8-1.2)

Tabla 5: Riesgo de PP en infecciones seleccionadas. *Falta fuente*

Aunque el tratamiento de estas infecciones para la prevención del PP no está recomendado (excepto en bacteriuria asintomática y en algunos casos de vaginosis bacteriana), el tratamiento de algunas de estas infecciones está indicado en mujeres sintomáticas (por ejemplo vaginosis bacteriana, *Trichomonas vaginalis*,...) y para la prevención de las complicaciones producidas por las ETS.

La flora bacteriana vaginal total se ha sugerido como factor en la patogénesis de la infección intraamniótica y el PP (*Mass SB et al., 1999*). El recuento total de bacterias se incrementa en presencia de una vaginosis bacteriana y en la colonización del tracto genital inferior por *Ureoplasma*. Este concepto se apoya en el hecho de la detección frecuente de organismos asociado a la vaginosis bacteriana

en líquido amniótico obtenido por amniocentesis en una APP. Estos organismos son difíciles de cultivar (*Luki N et al., 1998*) y el fallo en su identificación en los estudios de líquido amniótico podrían justificar la clasificación errónea de mujeres como no infectadas.

4.5. Factores genéticos

Diversas observaciones sugieren que existe una susceptibilidad materna al PP. Por ejemplo, los PP son más prevalentes en algunas familias y grupos raciales; además, la concordancia del tiempo del parto es mayor en madres de gemelos monocigóticos que dicigóticos (*Kistka ZA et al., 2008; Velez DR et al., 2009; Svensson AC et al., 2009; Wilcox AJ et al., 2008*). Existe un grado de evidencia importante sobre el incremento de riesgo de PP si la madre ha nacido prematura. El riesgo de PP se incrementa también si las familiares en primer grado de la mujer han tenido un PP. Análisis de segregación y otros estudios genéticos han identificado genes con susceptibilidad genética. Sin embargo, los factores ambientales entorno al parto influyen más que los factores genéticos maternos. No parece que exista un efecto importante del genotipo paterno.

Las mujeres afroamericanas se han asociado clásicamente a tener mayor riesgo de PP. Se han observado diferencias en las cifras de los factores de riesgo epidemiológicos para este grupo, pero también se han identificado polimorfismos genéticos que pueden tener su papel (*Manuck TA et al., 2011; Genc MR et al., 2011; Tsai HJ et al., 2011*). Como ejemplo, un estudio halló que un incremento de susceptibilidad de las mujeres afroamericanas para el PP podría ser mediado, al menos en parte, por la susceptibilidad del locus en el cromosoma 7 (*Manuck TA et al., 2011*). Aquellas mujeres y fetos con ciertos polimorfismos en los genes responsables de la regulación de la inmunidad innata

también presentan mayor riesgo de PP y de PPRM. También se han implicado a los polimorfismos en la IL1, TNF alfa, L6, IL8, TLR4 y genes MLB así como interacciones entre los genes y el ambiente (CYP1A1 y tabaco y GSTT1 y tabaco) (Tsai HJ et al., 2011).

Otro mecanismo que parece estar envuelto en la alteración genética de la regulación cervicovaginal de la producción de citoquinas y de una gran respuesta proinflamatoria de la madre es la microflora vaginal alterada. Como ejemplo, en un estudio algunas mujeres gestantes respondieron a la colonización vaginal de anaerobios gram negativos y/o *G. Vaginalis* con una excesiva respuesta inmune proinflamatoria y tuvieron un incremento de PP espontáneo (Genc MR et al., 2004). Las mujeres con hiperrespuesta se caracterizan por un elevado nivel de IL-1b o un descenso del ratio IL-1:IL-1b. La IL-1b se produce en respuesta a estímulos infecciosos e inflamatorios y promueve la síntesis de mediadores de la inflamación adicionales. Así, parece plausible que las madres y fetos que presentan un incremento en la biodisposición del IL-1b después de una agresión inflamatoria potencial, como una infección subclínica, podrían incrementar el riesgo de PP o PROM.

Las mujeres con respuesta proinflamatoria cervicovaginal subóptima (hiporespondedoras) con la presencia de una flora normal o alterada por bacterias, también presentan un incremento en el riesgo de desarrollar PP. En estas mujeres, la hiporrespuesta inmune puede crear un ambiente permisivo para la infección ascendente y sus secuelas (corioamnionitis, PP, PROM) (Simhan HN et al., 2009). En otras

mujeres, sin embargo, la falta de respuesta inflamatoria vaginal a la flora anormal vaginal podría disminuir la susceptibilidad a la infección relacionada con el PP (*Genc MR et al., 2004*). Esta discordancia sugiere que existen múltiples reguladores de la producción de IL-1b y que sus efectos son modulados por un pobre entendimiento entre el huésped y los factores ambientales. Los factores que afectan las variaciones en las interacciones microbios-huésped es un área activa de investigación.

4.6. Características demográficas

La edad materna y la raza influyen en el riesgo de PP. Por ejemplo, en los EEUU, las mujeres negras no hispánicas tienen mayor tasa de PP que las blancas no hispanas, y la tasa de PP es mayor en los extremos de edad materna.

La ausencia de control prenatal se ha identificado de manera consistente como un factor de riesgo de PP, pero no está clara que la relación sea causal o se trata de un marcador de los factores que contribuyen al PP.

4.7. Estilo de vida

4.7.1. Actividad física y trabajo: existen diversos mecanismos por los que la actividad física maternal podría incrementar la incidencia de PP, incluyendo la reducción de flujo sanguíneo uterino y la elevación de la concentración de las hormonas de estrés (CRH, catecolaminas,...). Sin embargo, no se ha establecido claramente una relación causal entre la actividad materna y el PP.

Un estudio prospectivo de 8711 mujeres con gestaciones únicas comparó la duración de la gestación en mujeres que habían caminado o se habían mantenido de pie en el trabajo por un tiempo inferior o igual a 2 horas al día frente a las que estuvieron activas 5 o más horas al día en el segundo trimestre (*Henriksen TB et al., 1995*). El grupo de mayor actividad tuvo un OR de 3.3 (IC 95% 1.4 a 8.0) para PP comparado con el grupo de menos actividad. Los efectos adversos no estuvieron asociados con mantenerse en pie u otro tipo de ejercicio físico.

Otro estudio prospectivo intentó mostrar la relación entre la fatiga ocupacional y el PP debido a un PP espontáneo, PPRM o a indicaciones médicas/obstétricas (*Newman RB et al., 2001*). Un total de 2.929 mujeres con gestaciones únicas entre la semana 22 y 24 se incluyeron de 10 hospitales. El número de horas de trabajo por semana y 5 específicas causas de fatiga ocupacional (postura, trabajo con máquinas industriales, estrés mental, physical exertion y estrés ambiental) fueron evaluadas. Se observaron los siguientes hallazgos significativos en este estudio:

- Ni el PP espontáneo ni el indicado estuvieron asociados a la fatiga ocupacional ni en nulíparas ni en multíparas.
- El incremento del número de horas de trabajo por semana se asoció con un incremento de PPRM en nulíparas, pero no en multíparas.
- Cada tipo de fatiga ocupacional fue independientemente asociado con el incremento de riesgo de PPRM en nulíparas, pero no en multíparas.

Otros estudios han detectado un incremento de riesgo de PP con la bipedestación prolongada (*McDonald AD et al., 1994*) y también una correlación entre el PP y el número total de horas de trabajo (por ejemplo, más de 36 horas por semana (*Luke B et al., 1995*), más de 45 horas a la semana (*McDonald AD et al., 1994*); trabajos que incluyan ejercicio físico (*Ramirez G et al., 1990*), un trabajo ambiental (estrés, ruido,...) (*Mamelle N et al., 1984*); trabajo con maquinaria industrial (*Mamelle N et al., 1984*); y evitando comidas (*Siega-Riz AM et al., 2001*).

Por otro lado, muchos estudios observacionales y un estudio randomizado han mostrado ausencia de asociación entre el tipo de trabajo y el PP o ejercicio y PP (*Lawson CC et al., 2009; Juhl M et al., 2008; Barakat R et al., 2008*), y algunos de estos estudios muestran una reducción en el riesgo de PP con el incremento de tiempo en ejercicio de tipo moderado-severo (*Juhl M et al., 2008*). Este beneficio ocurrió en mujeres que realizaron ejercicio en el segundo trimestre (*Juhl M et al., 2008*).

Es probablemente importante cuantificar todos los factores implicados en el trabajo-ejercicio asociado, así como la capacidad de las madres de manejar el estrés y la fatiga, para aclarar esta controversia. Además, un efecto de trabajador saludable parece estar presente en múltiples estudios, donde los trabajadores saludables pueden continuar su trabajo, trabajan más horas y trabajan en empleos más demandados, con lo que existe un sesgo de resultados. De manera similar, el efecto de ejercicionista saludable parece existir en mujeres saludables, y estas tienen una tasa más baja de PP, continuando habitualmente con ejercicio durante el embarazo.

4.7.2. Coito: las relaciones sexuales no son un factor de riesgo para el PP (*Berghella V et al., 2002; Yost NOP et al., 2006*).

4.7.3. Dieta: existe una falta de evidencia desde los estudios randomizados en relación con el efecto de la dieta en la duración de la gestación. Ni los suplementos de proteínas isocalóricas ni los suplementos energéticos balanceados de proteínas y energía afecta a la tasa de PP (*Kramer MS et al., 2000; Kramer MS et al., 2003*). Algunos estudios (*Olsen SF et al., 2000; Olsen SF et al., 2002*), pero no todos (*Onwude JL et al., 1995*), han sugerido que el bajo consumo de pescado o n-3 ácidos grasos se ha asociado con una mayor tasa de PP. Como por ejemplo, una investigación prospectiva epidemiológica incluyendo 8.729 mujeres danesas que no consumieron suplementos de aceite de pescado,

mostró la tasa de PP en mujeres que nunca consumieron pescado significativamente más alta que en aquellas que consumieron pescado, 7.1 vs 3-4% (la tasa global de PP fue del 3.4%) (*Olsen SF et al., 2002*).

No existe una recomendación acerca del tiempo necesario de consumo de mínimas cantidades de pescado en la dieta o de consumo de aceite de pescado para reducir el riesgo de PP. Sin embargo, ciertos tipos de pescado deberían evitarse para prevenir la exposición fetal al metilmercurio.

Estudios animales han mostrado que la malnutrición alrededor de la concepción puede producir efectos en el desarrollo del hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en la gestación avanzada (*Bloomfield FH et al., 2004*). Estos sugieren que la dieta (o más aún, un factor que todavía no se ha identificado como elemento de la dieta) podría ser crítica para controlar el reloj placentario alrededor del momento de la concepción.

4.7.4. Peso y ganancia de peso: los extremos de peso o de IMC pregestacionales se han asociado con un incremento del PP (*Han Z et al., 2011; McDonald SD et al., 2010*). La fuerza de la asociación no ha sido bien definida, ya que el efecto es bimodal y porque existen variables interdependientes (*Honest H et al., 2005*). Por ejemplo, el bajo peso preconcepcional podría estar sesgado por el nivel

socioeconómico, la raza y también la ganancia de peso durante la gestación.

La mujer obesa tiene un riesgo incrementado de PP iatrogénico debido a las complicaciones médicas. La obesidad previa al embarazo también incrementa el riesgo de PPRM y disminuye el riesgo de PP sin PPRM.

La ganancia escasa o exagerada de peso durante la gestación también se ha asociado a PP (*Dietz PM et al., 2006*). Los efectos de la ganancia de peso en PP también varía por la raza (*Stotland NE et al., 2006*).

4.7.5. Tabaco: el consumo de tabaco tiene un riesgo dosis dependiente del riesgo de PP (*Bhattacharya S et al., 2010; Kyrklund-Blomberg NB et al., 1998*). En un estudio representativo, el consumo diario materno de uno a nueve cigarrillos se asoció con un OR de 1.1 (IC 95% 1.1 a 1.2) para la prevención del PP entre la semana 33 y 36 de gestación y un OR de 1.3 (IC 95% de 1.2 a 1.5) para un parto prematuro igual o inferior a 32 semanas (*Kyrklund-Blomberg NB et al., 1998*). El riesgo se incrementó para un consumo materno mayor (por ejemplo, 10 cigarrillos o más al día): OR 1.4 (95% IC 1.3 a 1.4) para un PP entre la semana 33 y 36 de gestación, y una OR de 1.6 (IC 95% 1.4 a 1.8) para un parto prematuro igual o menor a 32 semanas.

Este efecto se podría explicar por las tasas elevadas de complicaciones gestacionales asociadas al tabaco, como el desprendimiento de placenta, placenta previa, ruptura prematura de

membranas y RCIU. Sin embargo, esta asociación aún existe cuando se realiza un ajuste por posibles factores de confusión, sugiriendo que el consumo de tabaco podría tener un efecto directo en el PP espontáneo (*KyrkLund-Blomberg NB et al., 1998*).

4.7.6. Abuso de tóxicos: el abuso de drogas por parte de la madre incrementa el riesgo de PP, pero es difícil separar el riesgo atribuible a la sustancia del de otros factores, que son comunes en estas pacientes (*Nicholson W et al., 2001*). En un estudio reciente, las mujeres con muestras de orina positivas a cocaína tuvieron 4 veces más riesgo de desarrollar un parto prematuro (*Spence MR et al., 1991*). Otros estudios detectaron un estudio de tóxicos positivo en 24 de 141 (17%) de las mujeres con PP comparado con 3 de 108 (2.8%) controles con parto a término sin complicaciones (*Ney JA et al., 1990*). La cocaína fue la sustancia más comúnmente identificada y se detectó en aproximadamente el 60% de las mujeres con un PP y con un test toxicológico positivo. El alcohol y el tolueno son otros tóxicos adicionales que se asocian a un riesgo incrementado de PP. El riesgo de PP fue del 25 al 63% en mujeres que consumieron múltiples tóxicos (*Almarino CV et al., 2009*).

4.7.7. Estrés: existe una asociación entre el estrés biológicamente plausible. Existe evidencia de que el estrés materno y fetal activa las células en la placenta, decidua y las membranas fetales para

producir la CRH. La CRH puede incrementar la producción local de prostaglandinas, que inician las contracciones. Sin embargo, algunos estudios no han demostrado de manera consistente una relación entre el estrés materno, la concentración de CRH y el PP (*Lu MC et al., 2004; Kramer MS et al., 2009*).

En aquellos estudios en los que se ha asociado el estrés materno psicosocial al incremento del riesgo de PP, el riesgo ha sido modesto, aproximadamente un riesgo de 1.5 a 2 en estudios largos prospectivos (*Dole N et al., 2003*). El análisis de los datos es complicado por la dificultad de definir y medir el estrés materno, y evaluarlo en diferentes momentos de la gestación, con variaciones ajustadas por factores de confusión, ausencia de diferenciación entre estresantes agudos o crónicos, y discordancia en las características de base de la población estudiada (*Chen MJ et al., 2011*).

Aunque el soporte social durante el embarazo resulta en mejoras en el resultado psicosocial inmediato, no se ha demostrado de manera significativa la reducción del PP en una gestante sometida a estrés (*Hodnett ED et al., 2003*). Una revisión sistemática concluyó que el soporte social no fue suficientemente potente para mejorar el resultado obstétrico del embarazo en aquellas gestantes a las que se les proporcionó, probablemente por la deprivación social experimentada en las mujeres examinadas en los estudios (*Hodnett ED et al., 2003*).

4.8. Factores cervicales y uterinos

4.8.1 Cérvix corto: existe una relación inversa entre la longitud cervical ecográfica y la edad gestacional al parto (*Tabla 6*).

Longitud Cervical, mm	Percentile	RR de PP
≤ 35	50	2.35
≤ 30	25	3.79
≤ 26	10	6.19
≤ 22	5	9.49
≤ 13	1	13.99

Tabla 6: Riesgo relativo (RR) de PP en función de la Longitud cervical. El RR es en comparación con las mujeres cuya LC está por encima del percentil 75. Datos de mujeres asintomáticas de la población general obstétrica evaluada entre la semana 22 y 30 de gestación; excluyendo a las gestaciones múltiples, fetos con anomalías, cerclaje o placenta previa. Datos de: Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ et al; N Engl J Med 1996; 334: 567.

La longitud cervical disminuye progresivamente durante la gestación, observándose una dispersión creciente de los diferentes valores con el avance del embarazo, especialmente en el tercer trimestre. La medición de la longitud cervical ecográfica es objetiva, documentable y aporta información del estado de la totalidad del cérvix, tiene una mínima variabilidad interobservador, siendo poco invasiva y más precisa que el tacto vaginal (*Iams JD et al., 2002*). Por tanto, la medición de la longitud cervical ecográfica es mejor que el tacto vaginal para la predicción del parto pretérmino (*McGregor MD et al., 1995*).

Desde 1990, diversos trabajos han mostrado que es posible predecir los partos pretérmino en mujeres asintomáticas entre las 14 y 34 semanas, mediante la medición de la longitud cervical ecográfica. El riesgo de prematuridad es inversamente proporcional a la longitud cervical. Honest y cols. realizaron una revisión sistemática de la literatura, mostrando que la ecografía cervical transvaginal es útil para identificar a las mujeres que tienen un alto riesgo de parto prematuro, tanto en las gestaciones únicas como en las gestaciones múltiples (*Honest H et al., 2003*). Tsoi y cols. han mostrado igualmente que la medición de la longitud cervical puede predecir el parto pretérmino en gestantes que presentan clínica de amenaza de parto pretérmino y en aquellas que han recibido tratamiento por un episodio de amenaza de parto pretérmino, permitiendo así realizar la diferenciación entre las falsas amenazas de parto pretérmino y los verdaderos episodios (*Tsoi E et al., 2005*).

4.8.1.1. Metodología de la medición de la longitud cervical

La exploración ecográfica del cérvix se debe realizar vía transvaginal, ya que la vía transabdominal tiene una mala reproducibilidad y la interpretación de las imágenes obtenidas pueden ser de difícil interpretación (*Hernandez-Andrade E et al., 2011*). Por tanto, la vía de elección será la transvaginal, consiguiendo una mejor visualización del cérvix por la proximidad del transductor. Se debe utilizar una sonda de ultrasonidos de alta frecuencia (5-7,5 MHz).

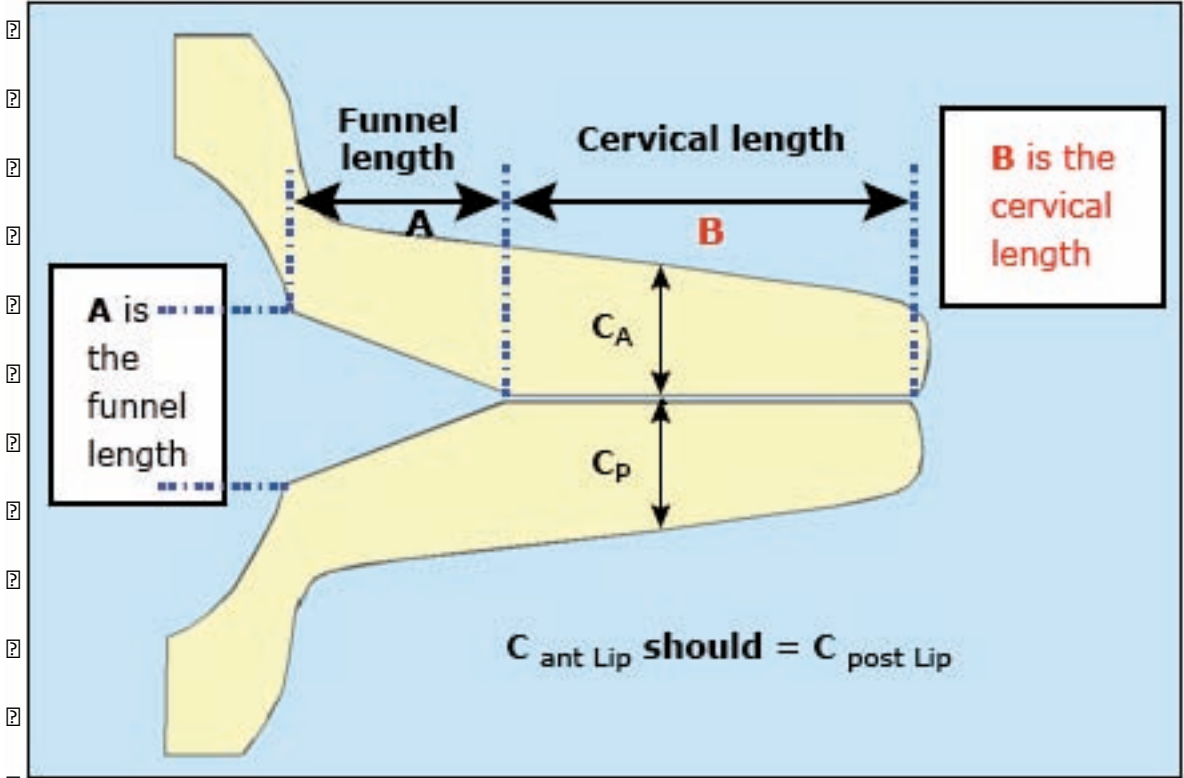
La paciente se coloca en posición ginecológica previo vaciado de vejiga urinaria. Se introduce el transductor deslizándolo sobre la pared posterior vaginal hasta llegar al fondo de saco anterior, sin hacer excesiva presión con el transductor para evitar la elongación artificial del cérvix. Se realiza un corte sagital del cérvix donde el canal cervical debe quedar claramente delineado en el centro de la pantalla, y debe identificarse correctamente el orificio cervical externo (OCE) y el orificio cervical interno (OCI). La imagen del cérvix se debe ampliar, de manera que ocupe el 75 % de la pantalla. Para conseguir una correcta visualización del canal cervical deben realizarse tres tipos de movimientos con el transductor: el movimiento antero-posterior permite centrar el cérvix; los movimientos laterales facilitan la localización del canal cervical; y mediante la rotación del transductor se consigue la identificación completa del canal.

Las medidas que se deben realizar (*Figura 7*) serán la longitud cervical total, la longitud cervical efectiva y la presencia de “funneling” o embudo cervical:

- La *longitud cervical total* será definida como la distancia entre OCE y OCI, independientemente de la presencia de “funneling”.
- El “*funneling*” es la presencia de una dilatación del OCI con vértice en el canal cervical. La longitud del “funneling” es la distancia entre OCI y vértice del “funneling”. La amplitud del “funneling” es la dilatación del OCI.

- *aóirsmo* *gws* *a* *P* *msW* , *O* *á* *leOb* *oEe* , *obn* , *i* *j* , *o* *s* *oEe* *l* , *6csoo* , *áeoaj* *e* , *o* *á* *leOb* *oEe* , *obn* , *i* , *áyUnbe* , *l* , *á6csoo* , *áeoap*

?



?

g *cA* *ñpe* *rAA* *A* *A* *m* *a* *p* *m* *Aa* *p* *m* *m* *i* *p* *d* *cA*

ñpe *t* *p* *m* *h* *i* *p* *cA* *é*

?

s *o* *l* *D* , *á* *E* *o* *á* *E* , *nye* *E* *á* , *O* *E* *snyD* *N* *r* *p* *M* , *P* *I* *j* *á* *á* *Doa* *e* *b* *s* *l* *E* , *nye* *E* *á* *ps* , *l* , *i* , *len* *o* , *o* *á* *vo* , *n* , *E* *b* *N* *s* *o* *e* , *o* *l* *D* *E* *D* *I* *D* *O* *e* *a* *s* *e* , *o* *l* *D* *á* *E* *sny* *b* *s* *n* *l* , *á* *E* *o* *á* *N* *O* *s* *i* *o* *l* *D* *l* *e* *y* , *n* *o* *á* *vo* , *o* *n* , *E* *b* *O* *I* *P*

?

?

?

?

?

Se deben realizar un mínimo de tres mediciones diferentes y la variación entre las distintas mediciones deben ser inferiores a 2-3 mm. Si las medidas son consistentes entre ellas (variación inferior a 3 mm) se debe anotar la más corta. Si las medidas no son consistentes, debe repetirse la exploración por el mismo u otros exploradores hasta obtener un mínimo de tres mediciones consistentes. La exploración debe tener una duración aproximada de tres minutos para poder detectar potenciales cambios cervicales.

4.8.2. Cirugía cervical: los procedimientos ablativos y excisionales para el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) se ha asociado con un incremento en el riesgo de aborto tardío o parto prematuro. Cuando una gran cantidad de colágeno se reseca durante una conización cervical, disminuye la potencia contráctil del cérvix y podría aumentar la susceptibilidad al PP. Además, la extirpación de las glándulas cervicales productoras de moco, generando la ruptura de la barrera potencial a la infección ascendente que supone el moco cervical. Esta cirugía también dificulta la plasticidad cervical, con lo que aumenta el riesgo de PPRM. Por tanto, la cirugía cervical en una mujer con deseo gestacional debe ser lo más conservadora posible, y la resección de tejido cervical debe ser la mínima para un adecuado tratamiento.

4.8.3. Malformación uterina: las malformaciones congénitas y adquiridas uterinas están asociadas con el PP, dependiendo del riesgo

de cada anomalía específica. El útero bicorne se ha asociado con una tasa de PP del 17%. Aquellas mujeres con duplicidad uterina tienen también mayor riesgo de PP que las pacientes con un útero normal (29 vs 3%).(*Propst AM et al., 2000*)

La relación entre el parto prematuro y el leiomioma uterino es más complicada y está basada en estudios observacionales amplios. La presencia de un fibroma grande (por ejemplo, más de 5-6 cms) aparece como un factor de riesgo que se correlaciona bien con un incremento del riesgo de PP. El mecanismo de PP se explica por un descenso del volumen uterino luminal y/o incompetencia cervical (*Propst AM et al., 2000*).

La tasa de PP producida por un útero septo, un útero bicorne, adhesiones intrauterinas y fibromas puede ser reducida por el tratamiento quirúrgico de esta anomalía.

4.9. Enfermedades médicas maternas crónicas

Las enfermedades médicas maternas crónicas pueden asociarse a complicaciones maternas o fetales que pueden desencadenar un parto prematuro (por ejemplo, indicado por causa médica). Por ejemplo, una mujer con HTA, insuficiencia renal o DM tipo 1 tienen un riesgo incrementado de desarrollar preclampsia pretérmino que se puede tratar con un parto prematuro indicado si la PE es severa.

4.9.1. Enfermedad autoinmune: existe evidencia de que ciertas enfermedades autoinmunes (por ejemplo la enfermedad tiroidea autoinmune o la enfermedad inflamatoria intestinal) tienen un riesgo incrementado de PP espontáneo (*Thangaratinam S et al., 2011*). La asociación entre la función inmune materna y el inicio del parto requieren más estudios (*Thangaratinam S et al., 2011*).

4.9.2. Anemia: un estudio de cohortes retrospectivo de 173.031 gestantes demostró que aquellas mujeres con anemia moderada a severa (Hb < 9.5 g/dl) a las 12 semanas de gestación tuvieron un incremento del riesgo de PP (OR 1.68, IC 95% 1.29-2.21) (*Zeisel SH et al., 2001*). Hallazgos similares se observaron en un metanálisis que encontró un incremento de la tasa de PP en mujeres con anemia (OR ajustado 1.32, IC 95% 1.01-1.74), particularmente en aquellas mujeres con anemia al inicio de la gestación (*Scholl TO et al., 2000*). Los mecanismos que justifican esta asociación podrían ser el incremento de la síntesis de CRH secundario a la hipoxia y el incremento de la secreción de noradrenalina debido al déficit de hierro. La anemia materna detectada

en el tercer trimestre no se suele asociar con el PP porque esta generalmente refleja la expansión normal del volumen plasmático materno (*Scholl TO et al., 2000*).

4.9.3. Infección crónica: algunas infecciones crónicas (enfermedad periodontal, bacteriuria asintomática) están asociadas al PP espontáneo. La infección podría iniciar una respuesta inflamatoria sistémica que causa la activación precoz de la cascada normal del parto, como ya se ha descrito previamente.

4.10. Factores fetales

- RCIU: el crecimiento fetal restringido, y por el contrario, el crecimiento fetal excesivo, están asociados con un mayor riesgo de PP espontáneo así como inducido.
- Anomalías congénitas: la presencia de una anomalía congénita incrementa el riesgo de PP (*Purisch SE et al., 2008*). La posible explicación incluye los factores de riesgo compartidos tanto para el PP como para las anomalías congénitas, consecuencias de las anomalías congénitas que incrementan el riesgo de PP (por ejemplo, polihidramnios) así como un PP iatrogénico debido a anomalías congénitas.
- Sexo masculino: el sexo masculino fetal es también un factor de riesgo para el PP espontáneo (*Ghidini A et al., 2005; Goldenberg RL et al., 2006*). Dos estudios han mostrado que la histología placentaria asociada a varones pretérminos mostró mayor número de signos de inflamación crónica que los asociados a las niñas

pretérmino (*Ghidini A et al., 2005; Goldenberg RL et al., 2006*). Los autores hipotetizaron que esto podría representar una reacción materna inmune al tejido fetal y que esta respuesta fue más prominente cuando el feto era varón.

4.11. Factores de riesgo paternos

No se han identificado factores paternos asociados al desarrollo de un PP (*Basso O et al., 1999*). El riesgo de PP no parece afectarse por la historia paterna de PP con otra mujer o los PP de otros miembros de la familia paterna (*Boyd HA et al., 2009*).

4.12. Hijo previo con muerte súbita

Una historia de parto de un recién nacido que posteriormente haya muerto por un síndrome de muerte súbita aparece como un factor de riesgo de PP en el siguiente embarazo (*Smith GC et al., 2005*).

4.13. Sistema de evaluación de riesgo de PP

El sistema de evaluación de riesgo es un método cuantitativo que se ha utilizado para identificar las mujeres con riesgo de PP. Los sistemas propuestos típicamente calculan una escala aditiva basada en puntos asignados o balanceados por factores de riesgo epidemiológicos, históricos o clínicos (*Meis PJ et al., 1995; Harlow BL et al., 1996; Kyrklund-Blomberg NB et al., 1998*).

Una revisión sistemática concluyó que las escalas de riesgo para la predicción de PP no eran efectivas (*Nicholson W et al., 2001*). Esto se debe a la falta de conocimiento en relación a las causas de PP en la mayoría de las pacientes y porque el factor más potente es el antecedente de PP, que no está presente en las gestantes nulíparas. El valor predictivo positivo (el porcentaje de mujeres definidas como de alto riesgo que actualmente van a tener un PP) de la mayoría de las escalas de riesgo es bajo, entre el 20 y 30%, y varía de acuerdo a la población estudiada (*Ney JA et al., 1990*).

En la actualidad, la combinación de varios factores de riesgo o métodos de identificación del riesgo ha sido planteada por algunos autores como una estrategia que permite realizar una estimación óptima del riesgo (*To MS et al., 2006*).

Celik y cols. han realizado la evaluación de la historia obstétrica junto con la longitud cervical ecográfica para establecer un modelo de evaluación del riesgo de prematuridad de manera individualizada para

cada paciente (*Celik E et al., 2008*). Estos autores han observado que la combinación de ambos proporciona una tasa de detección mayor que la utilización de los dos métodos por separado. Este método es particularmente efectivo en la identificación del riesgo de parto prematuro precoz y extremo. Así, para una tasa de falsos positivos del 10%, la tasa de detección oscila entre un 60 -80%.

La implementación de la detección de moléculas en sangre o en líquido amniótico en etapas precoces de la gestación, como la ADAM-8 (A Disintegrin And Metalloprotease 8) podrían mejorar el sistema de cribado individualizado para el parto prematuro (*Vrachnis N et al., 2006*).

4.14. Biomarcadores predictores de PP

La fibronectina fetal (FnF) es un biomarcador potente para la predicción del PP, especialmente en mujeres con contracciones. La fibronectina fetal es una glicoproteína sintetizada por el trofoblasto y forma parte de las glicoproteínas que se localizan en el plasma y matriz extracelular de la decidua basal adyacente al espacio intervelloso, en las columnas de células del citotrofoblasto y en la membrana coriónica. Esta FnF parece tener un papel importante en la adhesión del blastocisto al endometrio en la implantación y posteriormente en la unión del corion a la decidua, actuando como una proteína de anclaje. La separación de la interfase coriodecidual comporta la extravasación de esta sustancia, detectándose en las secreciones cervicovaginales.

En condiciones normales, en un porcentaje elevado de gestantes es posible detectar niveles significativos de FnF en las secreciones cervicovaginales antes de la semana 20 de gestación, como consecuencia de los fenómenos de placentación y fusión incompleta de las membranas fetales con la decidua. A partir de este momento no se detecta FnF, apareciendo nuevamente a partir de la semana 37 de gestación. La identificación de FnF en las secreciones cervicovaginales (test de FnF) entre las semanas 21 y 37 se ha asociado a un incremento del riesgo de parto prematuro (*Honest H et al., 2002*). El test de la FnF tiene un alto valor predictivo negativo para el diagnóstico del parto pretérmino en gestantes sintomáticas. Así, un test negativo a la FnF,

en una gestante sintomática, orientaría hacia el diagnóstico de falso trabajo de parto (*Kiefer DG et al., 2008*).

Alrededor de otros 30 biomarcadores han sido estudiados para identificar las mujeres en riesgo de PP. Una revisión sistemática de estos biomarcadores incluyó 72 estudios observacionales incluyendo casi 90.000 mujeres y concluyó que ninguno de estos biomarcadores fueron clínicamente útiles en la predicción de PP espontáneo en mujeres asintomáticas (*Conde-Agudelo A et al., 2011*). Los marcadores incluyeron biomarcadores asociados con la inflamación, biomarcadores placentarios relacionados con proteína/hormonas y marcadores proteómicos. Actualmente, no existe ningún papel clínico para la evaluación de niveles o la combinación de biomarcadores para la predicción del PP.

5. PREVENCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO

La prevención del parto prematuro entendido como un síndrome en el que participan distintos elementos y en diferente medida, según cada caso, se puede realizar a tres niveles en función del momento de actuación: prevención primaria, secundaria o terciaria.

La **prevención primaria** será toda aquella acción que pretende eliminar o disminuir los distintos factores de riesgo de la prematuridad. Intentar analizar todos los factores epidemiológicos que pueden estar implicados, de forma directa o indirecta, en la génesis del parto pretérmino es muy difícil por la complejidad del estudio epidemiológico del parto pretérmino. Por otro lado, a pesar de conseguir identificar algún factor epidemiológico de riesgo, será muy difícil eliminarlo o minimizarlo, y solamente el 25-30% de los partos pretérmino presentará algún factor de riesgo.

La **prevención secundaria** consiste en la detección precoz del riesgo de parto prematuro, antes de que aparezcan los síntomas (antes del episodio de amenaza de parto prematuro), de manera muy inicial. En este escalón se incluye el sistema de cribado incluyendo parámetros clínicos (historia obstétrica) y parámetros ecográficos y/o bioquímicos descritos en el capítulo previo (Identificación del riesgo de la prematuridad). Este sistema de cribado debe incluir una serie de intervenciones eficaces para concluir que es posible realizar una prevención secundaria.

La **prevención terciaria** pretende disminuir el impacto negativo del proceso, una vez que aparecen los síntomas (Amenaza de Parto Prematuro) mediante la aplicación terapéutica a distintos niveles.

5.1. Cambios en el estilo de vida

Con los datos de los que se dispone en la actualidad, no existe evidencia de que los cambios en el estilo de vida (incluyendo reposo, disminución de actividad física, apoyo psicológico, aumento de las visitas prenatales, aumento de vitaminas, aumento del índice de masa corporal (IMC) pregestacional o descenso del estrés materno) puedan reducir el riesgo de parto prematuro (*Goffinet F, 2005*).

5.2. Control de la dinámica uterina

Aunque la autovaloración de la dinámica uterina en domicilio ha sido propuesta como estrategia, se ha observado que se trata de un método subjetivo, de tal manera que en el 89% de las pacientes, la detección ha sido inferior al 50% (*Iams JD et al., 1994; Newman RB et al., 1986*).

Asimismo, se ha propuesto la monitorización mediante cardiografía de las gestaciones de bajo riesgo, para calcular el percentil de actividad uterina según la edad gestacional. Sin embargo, presenta una sensibilidad y especificidad variables, descartándose por su escasa utilidad (*Colton T et al., 1995; Dickinson JE et al., 1997; Iams ID et al., 2002*).

5.3. Vaginosis Bacteriana y Antibioterapia

El tratamiento de la vaginosis bacteriana durante la gestación se ha postulado como un método de prevención del parto prematuro. Estudios iniciales observaron una reducción en la tasa de parto prematuro en este grupo de gestantes (*McGregor MD et al., 1995*).

Sin embargo, en un meta-análisis realizado para mostrar nuevas estrategias en el cribado y tratamiento del parto pretérmino en gestantes con vaginosis bacteriana no se observó un descenso en las tasas de parto pretérmino cuando se les sometió a tratamiento médico. Parece que únicamente sería beneficioso el uso de antibióticos antes de la semana 24, cuando se activa toda la cascada de reacción inflamatoria fetal, aunque este hecho aún no ha quedado suficientemente establecido, se requieren más estudios. (*McDonald HM et al., 2007*)

Aún más, en los estudios randomizados posteriores que han incluido metronidazol no sólo no ha demostrado un descenso en la tasa de parto prematuro, sino que han provocado un incremento en dicha tasa (*Carey JC et al., 2005; Shennan A et al., 2006*).

5.4.- Cerclaje Cervical

No existen datos suficientes que apoyen el papel del cerclaje en las pacientes con alto riesgo de parto prematuro de manera global. Sin embargo, observando la población en subgrupos según el tipo de cerclaje recomendado, aparecen pequeños subgrupos de gestantes que pueden beneficiarse de dicha intervención.

Así, por ejemplo, en el cerclaje indicado por “historia materna” se ha observado una reducción de la tasa de parto prematuro del 32 al 15 % en el grupo de gestantes con 3 o más abortos tardíos previos, o bien 3 o más partos prematuros previos. Pero existe evidencia insuficiente para indicar un cerclaje en aquella paciente con menos de 3 abortos o partos prematuros, o bien en una gestante con conización o malformación uterina. (*Rush RW et al., 1984; Lazar P et al., 1984; MRC/RCOG 1993*)

En el grupo de cerclaje indicado “por control ecográfico”, no existe evidencia de que una gestante con un cérvix igual o inferior a 25 mm pueda obtener un beneficio con un cerclaje, ni en gestación única ni en múltiple, ya que en esta última se observa un incremento de la tasa de parto prematuro del 36 al 75% si se le aplica un cerclaje. El único grupo que podría beneficiarse de un cerclaje serían aquellas gestantes con cérvix corto en la gestación actual y un parto prematuro previo. Existe en la actualidad un estudio prospectivo randomizado para valorar la utilidad del cerclaje en este subgrupo. (*Rust OA et al., 2001; Althuisius SM et al., 2001; To MS et al., 2004; Berguella V et al., 2004; Berguella V et al., 2005*)

En el grupo de cerclaje indicado “por examen físico”, definido como la observación de una dilatación cervical igual o superior a 1 cm entre la semana 14 y 26 se ha observado una reducción en la tasa de

prematuridad del 67 al 38% con una mejoría en la supervivencia neonatal (*Althuisius SM et al., 2003; Pereira L et al., 2007*).

En el grupo de gestación múltiple ni el cerclaje indicado por historia materna ni por estudio ecográfico mejora la tasa de prematuridad, al contrario, empeora dicha tasa, por lo que el cerclaje en las gestaciones múltiples no se recomienda (*Berguella V et al., 2005*).

5.5. Bacteriuria Asintomática

El tratamiento de la bacteriuria asintomática reduce el riesgo de pielonefritis pero no se ha conseguido demostrar una reducción en la tasa de parto prematuro (*Smaill F., 2007*).

5.6. Enfermedad Periodontal

Se recomienda la evaluación del estado periodontal materno durante el primer trimestre dada su utilidad como potencial indicador del riesgo de complicaciones obstétricas posteriores (*Sacco G. Et al, 2008*).

5.7. Progesterona

Numerosos autores han intentado en los últimos 5 años determinar el papel de la 17 α -hidroxiprogesterona como sustancia capaz de disminuir de manera significativa la incidencia de parto prematuro en pacientes de alto riesgo. Fonseca y cols. realizaron un estudio aleatorizado controlado a doble ciego (*Fonseca E et al., 2003*) incluyendo 142 gestantes asintomáticas entre la semana 25 y 26 con alto riesgo de parto prematuro por los antecedentes obstétricos, a las que se les

administró progesterona 100 mg vía vaginal frente a placebo. Se observó que la progesterona vaginal reduce la frecuencia de dinámica uterina y la tasa de parto pretérmino en este grupo de gestantes. Nicolaides y cols. han realizado recientemente un estudio (*Fonseca E et al., 2007*) que combina la detección de las gestantes de riesgo mediante la medición de la longitud cervical ecográfica, con la utilización de progesterona vaginal (200 mg) antes de la semana 24. Se incluyeron 30.517 gestantes, y se obtuvieron 414 gestantes con cérvix corto (≤ 15 mm) que se aleatorizaron para recibir progesterona o placebo. Se observó una reducción del 44% de prematuridad antes de la semana 34 en el grupo de pacientes que recibió progesterona. Romero y cols., (*Hassan SS et al., 2011*) en el pasado año 2010 publicaron el primer trabajo que no sólo demuestra una reducción en la tasa de parto prematuro (particularmente en PP precoz, entre semana 24 y 28 de gestación) en gestantes con cérvix corto y gestación única, sino que además demostró una reducción en la morbilidad neonatal en el grupo de pacientes con progesterona vaginal en gel (90 mg) desde la semana 23 a la 37. Un metanálisis reciente que incluye 5 ensayos clínicos con gestantes con cérvix corto (menor o igual 25 mm) y gestaciones únicas, establece una reducción en la tasa de PP (27.1% en grupo placebo frente a 15.9% en grupo progesterona) y en la morbilidad en el grupo de pacientes con progesterona (*Romero R et al., 2012*).

5.7. Pesario cervical

El pesario como soporte del cérvix en las gestantes con incompetencia cervical se introdujo en el año 1960, con la teoría de que el cérvix

incompetente está alineado centralmente sin ningún soporte. El pesario podría inclinar el canal cervical dirigiéndolo hacia la cara posterior de la vagina. Se han publicado múltiples estudios en este grupo de gestantes con incompetencia cervical, pero la mayoría retrospectivos o casos-control. El único estudio prospectivo aleatorizado realizado ha sido publicado por Foster y cols., comparando cerclaje frente a pesario, sin encontrar diferencias entre ambas técnicas (*Foster F et al., 1986*).

Sin embargo, la aplicación del pesario en gestantes con un acortamiento cervical, y por tanto, con riesgo alto de prematuridad, ha sido publicado únicamente por Arabin y cols., observando una disminución en la tasa de prematuridad tanto en gestaciones únicas como en múltiples, en los casos de acortamiento cervical (≤ 25 mm) frente a los controles (*Arabin B et al., 2003*).

En el año 2010, se publicó una revisión Cochrane sobre la utilidad del pesario cervical para la prevención del parto pretérmino; los autores concluyeron que no hay suficientes ensayos clínicos (EC) (en ese momento mencionan 3 EC en marcha, uno de ellos el de nuestro grupo) para aportar evidencia suficiente a favor del pesario, aunque los estudios casos-control previos indicaban una posible evidencia a favor del pesario. Sin embargo, los autores remarcaron que la finalización de estos 3 EC en marcha, aportaría nuevos datos a este grupo de pacientes con riesgo de PP (*Abdel-Aleem H et al., 2010*).

6. PLANTEAMIENTO GENERAL Y JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

El parto prematuro es la causa de morbi-mortalidad neonatal más importante en la actualidad. A pesar de los avances realizados en la Obstetricia y Neonatología actuales, los avances realizados no han permitido reducir la tasa de parto prematuro en la población general.

La prevención del parto prematuro se ha centrado en la prevención secundaria, ya que la primaria es difícil de realizar, ya que los factores de riesgo de PP en muchas ocasiones son inherentes a la paciente y no pueden eliminarse. Asimismo, la prevención terciaria pretende reducir las complicaciones una vez que el evento, en este caso, el parto prematuro, ya ha ocurrido. Por ello, todas las investigaciones se han centrado en la prevención terciaria, cuyo objetivo es identificar factores de riesgo y establecer intervenciones eficaces para evitar el desenlace, es decir, el PP.

En los últimos años se ha establecido la longitud cervical ecográfica como el mejor predictor de PP, y el más precoz, antes de que se inicie la cascada inflamatoria del PP. Asociado a este predictor, es necesario utilizar una intervención eficaz para reducir el problema.

En el año 2007, cuando se inició este proyecto de investigación, no había descrita ninguna intervención eficaz asociada a la medición de la longitud cervical para la prevención del parto prematuro, ni en gestaciones únicas ni en múltiples. El cerclaje cervical en un ensayo clínico previo había mostrado los mismos resultados que la ausencia de

tratamiento en mujeres con gestaciones únicas y cérvix corto. La progesterona, vaginal o intramuscular, presentaba estudios con resultados diversos, aunque algunos de ellos presentaban una reducción en la tasa de PP de la población que recibía progesterona, no se observó una reducción en la morbi-mortalidad de los recién nacidos que habían recibido progesterona frente a los que no la habían recibido.

Por todo ello, ante la evidencia de varios estudios previos acerca del pesario cervical para la prevención del PP, la recomendación de la Cochrane de realizar ensayos clínicos acerca de una herramienta posiblemente eficaz para la prevención de PP, y la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados sobre pesario cervical y prevención de PP, iniciamos el proyecto de investigación de pesario cervical para la prevención de PP.

HIPÓTESIS

Esta tesis se plantea de acuerdo a las siguientes hipótesis:

- 1) La tasa de PP es elevada en la actualidad a pesar de las intervenciones desarrolladas en los últimos años en el campo de la obstetricia y la neonatología; la reducción de esta tasa de PP podría reducir la morbi-mortalidad actual de los prematuros.
- 2) En gestaciones únicas, el mejor predictor de PP en la actualidad es la longitud cervical ecográfica realizada vía vaginal entre las semanas 18 y 22 de gestación. A menor cérvix, mayor riesgo de parto prematuro.
- 3) El pesario cervical podría reducir la tasa de PP en gestaciones únicas con cérvix corto, basado en la evidencia de algunos estudios caso-control de tamaño muestral pequeño.
- 4) La utilización del pesario cervical en la gestación obliga a establecer la metodología para monitorizar y asesorar en aquellas pacientes portadoras de pesario cervical hasta su retirada. La monitorización ecográfica de la longitud cervical podría ser útil en este grupo de pacientes.
- 5) El pesario cervical podría reducir la tasa de PP en gestaciones únicas con cérvix corto, y a su vez, podría reducir la morbi-mortalidad neonatal. Estos resultados deberían ser comparados con otras herramientas utilizadas en la actualidad, para evaluar su coste-efectividad.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- 1) El objetivo principal de este proyecto de investigación ha sido evaluar si la tasa de PP espontáneo a la semana 34 es inferior en las gestantes con cérvix corto y gestaciones únicas portadoras de pesario cervical desde la semana 22, frente a las pacientes con cérvix corto y gestaciones únicas sin pesario cervical (**Estudio 1**).

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 2) Comparar el peso al nacer de los recién nacidos de las gestantes con cérvix corto y gestaciones únicas portadoras de pesario cervical desde la semana 22, frente a las pacientes con cérvix corto y gestaciones únicas sin pesario cervical (**Estudio 1**).
- 3) Evaluar la tasa de muerte anteparto y neonatal en las gestantes con cérvix corto y gestaciones únicas portadoras de pesario cervical desde la semana 22, frente a las pacientes con cérvix corto y gestaciones únicas sin pesario cervical (**Estudio 1**).
- 4) Comparar la morbilidad neonatal de los recién nacidos de las gestantes con cérvix corto y gestaciones únicas portadoras de pesario cervical desde la semana 22, frente a las pacientes con cérvix corto y gestaciones únicas sin pesario cervical (**Estudio 1**).
- 5) Describir los efectos maternos adversos observados en las pacientes portadoras de pesario cervical (**Estudio 1**).

- 6) Comparar la tasa de RPM menor de 34 semanas y corioamnionitis de las gestantes con cérvix corto y gestaciones únicas portadoras de pesario cervical desde la semana 22, frente a las pacientes con cérvix corto y gestaciones únicas sin pesario cervical (Estudio 1).
- 7) Evaluar la tasa de PP espontáneo a la semana 28 y 37 de gestación de las gestantes con cérvix corto y gestaciones únicas portadoras de pesario cervical desde la semana 22, frente a las pacientes con cérvix corto y gestaciones únicas sin pesario cervical (Estudio 1).
- 8) Comparar la tasa de ingreso hospitalario materno por APP y la necesidad de tocolisis de las gestantes con cérvix corto y gestaciones únicas portadoras de pesario cervical desde la semana 22, frente a las pacientes con cérvix corto y gestaciones únicas sin pesario cervical (Estudio 1).
- 9) Evaluar la tasa de infecciones vaginales de las gestantes con cérvix corto y gestaciones únicas portadoras de pesario cervical desde la semana 22, frente a las pacientes con cérvix corto y gestaciones únicas sin pesario cervical (Estudio 1).
- 10) Describir y evaluar la metodología para realizar la medición de la longitud cervical ecográfica en las gestantes portadoras de pesario, vía transvaginal y/o perineal (Estudio 2).
- 11) En un grupo de elevado riesgo de PP, como es el grupo de gestantes con embarazo único, asintomáticas, con un antecedente de PP espontáneo previo y un cerviz corto en la gestación

actual, comparar los resultados obtenidos en el estudio 1 con otros protocolos de tratamiento publicados en la literatura, como el cerclaje o la progesterona vaginal (**Estudio 3**).

PUBLICACIONES: MÉTODOS Y RESULTADOS

1. METODOLOGÍA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

El diseño del estudio, la población de estudio y la metodologías utilizada quedan descritos en los aportados “Material y Métodos” de cada uno de los artículos que componen esta tesis doctoral.

Estos artículos están incluidos en las páginas siguientes, tal y como se han publicado en la literatura científica.

2.- TRABAJO REALIZADO: PUBLICACIONES

2.1. Estudio 1

“Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial”

Maria Goya, Laia Pratcorona, Carme Merced, Carlota Rodó, Leonor Valle, Azahar Romero, Miquel Juan, Alberto Rodríguez, Begoña Muñoz, Belén Santacruz, Juan Carlos Bello-Muñoz, Elisa LLurba, Teresa Higuera, Luis Cabero, Elena Carreras*, on behalf of the Pesario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) Trial Group.*

Lancet. 2012 ; 379 :1800-6.

Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial



María Goya, Laia Pratcorona, Carme Merced, Carlota Rodó, Leonor Valle, Azahar Romero, Miquel Juan, Alberto Rodríguez, Begoña Muñoz, Belén Santacruz, Juan Carlos Bello-Muñoz, Elsa Llurba, Teresa Higuera, Luis Cabero*, Elena Carreras*, on behalf of the Pesario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) Trial Group

Summary

Background Most previous studies of the use of cervical pessaries were either retrospective or case controlled and their results showed that this intervention might be a preventive strategy for women at risk of preterm birth; no randomised controlled trials have been undertaken. We therefore undertook a randomised, controlled trial to investigate whether the insertion of a cervical pessary in women with a short cervix identified by use of routine transvaginal scanning at 20–23 weeks of gestation reduces the rate of early preterm delivery.

Methods The Pesario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) trial was undertaken in five hospitals in Spain. Pregnant women (aged 18–43 years) with a cervical length of 25 mm or less were randomly assigned according to a computer-generated allocation sequence by use of central telephone in a 1:1 ratio to the cervical pessary or expectant management (without a cervical pessary) group. Because of the nature of the intervention, this study was not masked. The primary outcome was spontaneous delivery before 34 weeks of gestation. Analysis was by intention to treat. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00706264.

Findings 385 pregnant women with a short cervix were assigned to the pessary (n=192) and expectant management groups (n=193), and 190 were analysed in each group. Spontaneous delivery before 34 weeks of gestation was significantly less frequent in the pessary group than in the expectant management group (12 [6%] vs 51 [27%], odds ratio 0·18, 95% CI 0·08–0·37; p<0·0001). No serious adverse effects associated with the use of a cervical pessary were reported.

Interpretation Cervical pessary use could prevent preterm birth in a population of appropriately selected at-risk women previously screened for cervical length assessment at the midtrimester scan.

Funding Instituto Carlos III.

Introduction

Spontaneous preterm birth, which arises in roughly 5–13% of pregnancies, is the leading cause of perinatal morbidity and mortality.^{1–4} However, the rates have not changed much over the past 10 years. Improvements in neonatal care have increased survival rates in very premature infants. Nevertheless, a major reduction in rates of mortality and morbidity in premature babies will only be achieved with increased precision in the identification of women at risk of spontaneous preterm birth and through the development of an effective prevention for this complication.

A strategy for the prevention of spontaneous preterm births in which therapeutic intervention is restricted to women with a previous preterm birth is likely to have a small effect on the overall rate of prematurity since only about 10% of spontaneous preterm births arise in women with such a history.⁵ Ultrasonographic measurement of cervical length at 20–23 weeks of gestation can increase the identification of women at risk of either singleton or twin pregnancies.^{6–8} Asymptomatic women with a short cervical length (≤ 25 mm) are at increased risk of spontaneous early preterm delivery.

Cervical pessary is a silicone device that has been used in the past 50 years to prevent preterm birth.⁹ Most of

the reported studies were either retrospective or case controlled and the results showed that a cervical pessary can be used as a preventive strategy for patients at risk of preterm birth.¹⁰ No randomised controlled trials have been undertaken. We therefore assessed the effect of cervical pessary on the spontaneous early preterm birth rate in asymptomatic women.

Methods

Participants and trial design

A prospective, open-label, randomised clinical trial was undertaken in five hospitals in Spain. Pregnant women (aged 18–43 years) with singleton pregnancies who were undergoing routine second trimester ultrasonography at 18–22 weeks of gestation were given the option of transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length as a predictor of spontaneous preterm birth.¹¹ Cervical length was measured according to the criteria of the Fetal Medicine Foundation.¹² Women with a cervical length of 25 mm or less were invited to take part in the Pesario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) trial. Exclusion criteria were major fetal abnormalities, painful regular uterine contractions, active vaginal bleeding, ruptured membranes, placenta praevia, and a history of cone biopsy or cervical cerclage in situ.

Published Online

April 3, 2012

DOI:10.1016/S0140-

6736(12)60030-0

See Online/Comment

DOI:10.1016/S0140-

6736(12)60116-0

*Contributed equally

Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain (M Goya MD, L Pratcorona MD, C Merced MD, C Rodó MD, J C Bello-Muñoz MD, E Llurba PhD, T Higuera MD, E Carreras PhD, L Cabero PhD); Maternal and Child Health and Development Network (SAMID), Instituto Salud Carlos III, Madrid, Spain (M Goya, E Llurba, E Carreras, L Cabero); Centre for Biomedical Research on Rare Diseases (CIBERER), Instituto Salud Carlos III, Madrid, Spain (E Llurba); Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias, Las Palmas de Gran Canaria, Canary Islands, Spain (J Valle PhD, A Romero MD); Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Son Llàtzer, Balearic Islands, Spain (M Juan MD); Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Institut Universitari Dexeus, Barcelona, Spain (A Rodríguez MD); Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona, Spain (B Muñoz MD); and Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital de Fuenlabrada, Madrid, Spain (B Santacruz MD)

Correspondence to: Dr Elena Carreras, Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Passatge de la Vall d'Hebron, 119-129, 08036 Barcelona, Spain (ecarreras@vhebron.net)

Gestational age was judged from the menstrual history and confirmed by measurement of fetal crown-rump length at a first trimester scan, which was done routinely in all participating hospitals.

Trial coordinators regularly undertook quality control of screening, data handling, and verification of adherence to protocols at the different centres. Obstetricians who did

the scans had received extensive training and passed a practical examination administered by an expert to demonstrate their competence in cervical assessment. All the images of the cases included in the trial were reviewed centrally. All cases of preterm birth were reviewed and discussed centrally. Dr Arabin, Witten, Germany, very kindly provided, free of charge, advice, recommendations, and suggestions for the use of cervical pessaries in pregnant women. The central team then instructed the other centres about the use of the pessary (figure 1).

The ethics committees for all participating hospitals approved the protocol.

Randomisation and masking

After written informed consent was obtained from women, they were randomly allocated to the cervical pessary group or expectant management group in a 1:1 ratio. The randomisation sequence was computer generated by the Statistics Unit of the Vall d'Hebron Hospital Research Institute, Barcelona, Spain, with variable block sizes of two and four, stratified for centre and parity, and implemented by use of central telephone. The recruiters or the trial coordinator did not have access to the randomisation sequence. The allocation code was disclosed after the patient's initials were confirmed. This study was open label because of the nature of the intervention.

Interventions

Cervical and vaginal swabs were taken from all patients for bacteriological analysis. If visual evidence existed of infection, appropriate treatment was given and insertion of the pessary was delayed by 1 week. Vaginal examination was done to detect cervical dilation or visible membranes. The pessary was not removed if there was evidence of bacterial infection after device insertion; however, appropriate antibiotic treatment was given. Patients allocated to the pessary group had the device inserted and were given detailed instructions about its subsequent management. Special emphasis was placed on the need to report any adverse symptoms immediately.

We used cervical pessaries certified by European Conformity (CE0482, MED/CERT ISO 9003/EN 46003; Dr Arabin, lower larger diameter 70 mm, height 30 mm, and upper smaller diameter 32 mm) during the study.

Both groups were seen by the clinical team of the trial at each centre every month until delivery. Transabdominal ultrasonography was done for fetal biometrics and wellbeing, clinical questionnaire was administered for confirmation of correct device placement in the pessary group (figure 2), vaginal swab was taken for study of bacteriological infection, and transvaginal ultrasonography was done to measure cervical length (figure 3).

The pessary was removed during the 37th week of gestation. Indications for pessary removal before this time were active vaginal bleeding, risk of preterm labour with persistent contractions despite tocolysis, or severe patient discomfort.

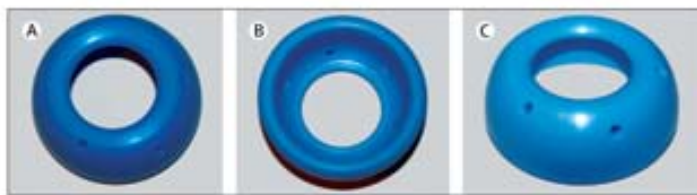


Figure 1: Photograph of the silicone cervical pessary (A) Inner diameter. (B) Outer diameter. (C) Lateral view.

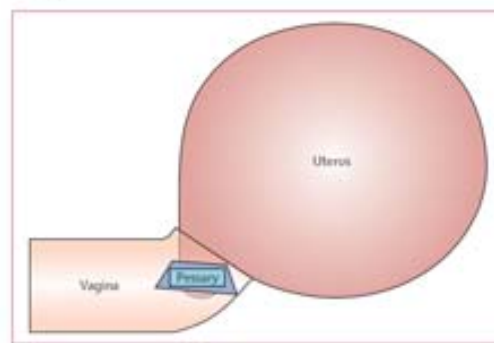


Figure 2: Cervical pessary. The smaller diameter of the pessary is fitted around the cervix and the larger diameter faces the pelvic floor, thus rotating the cervix to the posterior vaginal wall and correcting the cervical angle.

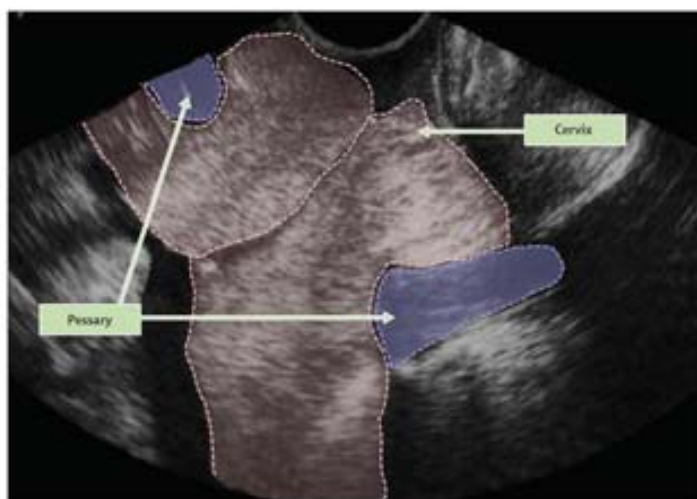


Figure 3: Ultrasound visualisation of cervical length in women using a cervical pessary¹⁶

Patients whose pessaries were removed (even on the same day of insertion) remained in the trial because of the intention-to-treat principle.

Statistical analysis

The primary outcome was spontaneous preterm birth before 34 weeks (238 days) of gestation. Secondary outcomes are shown in the appendix. Chorioamnionitis was defined as inflammation of the chorion and amnion by histopathological assessment after delivery.

Calculation of sample size was based on a reduction in the incidence of spontaneous delivery before 34 weeks from 28% in the expectant management group to 14% in the pessary group, with a power of 80%. To detect this difference at a significance level of 5%, we needed to recruit 380 patients with cervical length of 25 mm or less. If the prevalence of cervical length of 25 mm or less is 8%, a total of 4750 women would need to be scanned to identify 380 cases of short cervix.

Statistical analysis was based on the intention-to-treat principle. The mean and SD summarised baseline data for the pessary and expectant management groups. Comparisons between groups were made with the Mann-Whitney *U* test. Univariate comparisons of dichotomous data were done with Fisher's exact test. The *p* values for all hypotheses were two sided, and *p* values of less than 0.05 were judged to be significant. The risk of spontaneous preterm birth before 34 weeks was quantified by use of the odds ratio and 95% CI. Multivariate analysis was done by use of logistic regression.¹⁴ The risk of spontaneous preterm birth from randomisation until 34 weeks was assessed with Kaplan-Meier analysis,¹⁵ in which gestational age was the timescale, spontaneous delivery was the event, and elective deliveries were censored. For purposes of this analysis, all pregnancies were judged to be no longer at risk at the start of the 34th week. SPSS software package (version 16.0) was used for all statistical analyses. Interim analyses were done every 6 months.

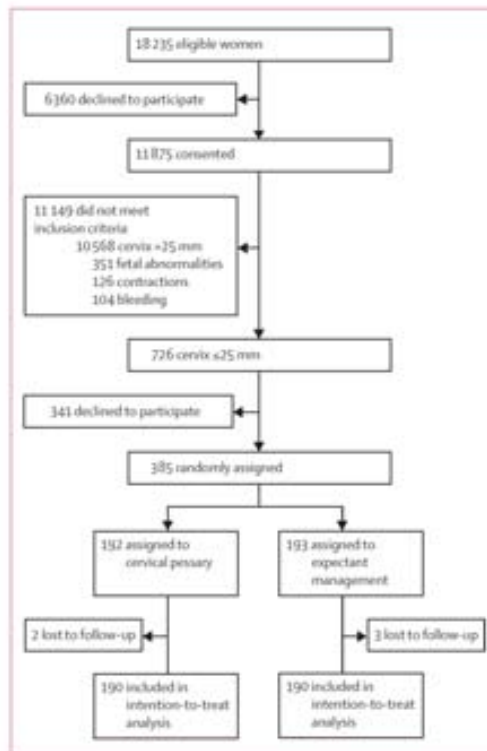
The trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00706264.

Role of the funding source

The sponsor of the study had no role in study design, data gathering, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The investigators had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Results

The PECEP trial was undertaken from June, 2007, to June, 2010. During the study period, 18 235 women with singleton pregnancies were invited to have transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length during the second trimester scan; 11 875 provided written informed consent (figure 4). Median cervical length was 34 mm (range 3–68) and 25 mm or less in



See Online for appendix

Figure 4: Trial profile

	Cervical pessary group (n=190)	Expectant management group (n=190)
Maternal age (years)	30.3 (5.1)	29.6 (5.4)
Body-mass index (kg/m ²)	24.9 (4.6)	24.5 (4.3)
Obstetrical history		
Nulliparous	94 (49%)	96 (51%)
Parous with no previous preterm births	75 (39%)	74 (39%)
Parous with at least one previous preterm birth	21 (11%)	20 (11%)
Cigarette smoking during pregnancy	37 (19%)	38 (20%)
Ethnic origin (self reported)		
White	107 (56%)	110 (58%)
Latin American	58 (31%)	56 (29%)
Other	25 (13%)	24 (13%)
Gestational age at randomisation (weeks)	22.2 (0.9)	22.4 (0.9)
Cervical length at randomisation (mm)	19.0 (4.6)	19.0 (4.9)
Funnelling at randomisation (yes)	81 (43%)	85 (45%)
Sludge at randomisation (yes)	5 (3%)	4 (2%)

Data are number (%) or mean (SD).

Table 1: Baseline characteristics of participants in the cervical pessary and expectant management groups

Articles

	Cervical pessary group (n=190)	Expectant management group (n=190)	Odds ratio (95% CI)	p value
Pregnancy outcome				
Spontaneous delivery before 28 weeks	4 (2%)	16 (8%)	0.23 (0.06-0.74)	0.0058
Spontaneous delivery before 34 weeks	12 (6%)	51 (27%)	0.18 (0.08-0.37)	<0.0001
Any delivery before 34 weeks	14 (7%)	53 (28%)	0.21 (0.10-0.40)	<0.0001
Spontaneous delivery before 37 weeks	41 (22%)	113 (59%)	0.19 (0.12-0.30)	<0.0001
Gestational age at delivery (weeks)	37.7 (2.0)	34.9(4.0)	-*	<0.0001
Tocolytic treatment	64 (34%)	101 (53%)	0.23 (0.16-0.35)	<0.0001
Corticosteroid treatment for fetal maturation	80 (42%)	121 (64%)	0.41 (0.26-0.64)	<0.0001
Chorioamnionitis	5 (3%)	6 (3%)	0.82 (0.20-3.32)	0.7596
Pregnancy bleeding	7 (4%)	9 (5%)	0.77 (0.24-2.38)	0.6094
Premature preterm rupture of membranes	3 (2%)	17 (9%)	0.16 (0.03-0.58)	0.0013
Caesarean delivery	41 (22%)	40 (21%)	-	0.418
Side-effects				
Vaginal discharge	190 (100%)	87 (46%)	-	0.002
Pessary repositioning without removal	27 (14%)	-	-	-
Pessary withdrawal	1 (<1%)	-	-	-
Perinatal outcome				
Fetal death	0	0	-	-
Neonatal death	0	1 (<1%)	-	-
Birthweight less than 1500 g	9 (5%)	26 (14%)	0.31 (0.13-0.72)	0.0040
Birthweight less than 2500 g	17 (9%)	56 (29%)	0.23 (0.12-0.43)	<0.0001
Adverse outcomes				
Necrotising enterocolitis	0	2 (1%)	-	0.4987
Intraventricular haemorrhage†	0	2 (1%)	-	0.4987
Respiratory distress syndrome	5 (3%)	23 (12%)	0.20 (0.06-0.55)	0.0003
Retinopathy	0	2 (1%)	-	0.4987
Treatment for sepsis	3 (2%)	12 (6%)	0.24 (0.04-0.90)	0.0317
Composite adverse outcomes	5 (3%)	30 (16%)	0.14 (0.04-0.39)	<0.0001

Data are number (%) or mean (SD), unless otherwise indicated. *p value close to zero, odds ratio tends towards infinity. †Grade 2 in all infants.

Table 2: Primary and secondary outcomes in the cervical pessary and expectant management groups

726 (6%) women. 385 (53%) women with a short cervix agreed to participate in the trial. They were randomly assigned to the pessary or expectant management group (figure 4).

Table 1 shows the baseline characteristics. No cervical dilation or visible membranes were noted, although four (2%) of 190 patients had a very short cervix (≤ 5 mm) in the pessary group (minimum cervical length of 4 mm) versus six (3%) of 190 in the expectant management group (minimum cervical length 3 mm).

The primary outcome rate—spontaneous birth before 34 weeks of gestation—was significantly higher in the expectant management group (table 2). Four women (two in each group) had medically indicated preterm deliveries. The cumulative percentage of patients who did not give birth spontaneously before 34 weeks was significantly higher in the pessary group than in the expectant management group (figure 5). The risk of spontaneous preterm birth before 34 weeks of gestation did not vary significantly with respect to maternal age, body-mass index, ethnic origin, obstetrical history, or cervical length at the time of randomisation (odds ratio adjusted for maternal age, body-mass index, ethnic origin, obstetrical history, and cervical length at the time of randomisation 25.8, 95% CI 7.7–87.1). No difference was noted in terms of bacterial vaginosis between groups at the time of randomisation (pessary group 45 [24%] of 190 vs expectant management group 47 [25%] of 190).

Need for tocolysis was higher in the expectant management group (table 2). The most frequently administered tocolytic drug was atosiban, given for 48 h; more patients in the expectant management group also required more than one cycle of tocolysis. The need for corticosteroid treatment for fetal maturation (two doses of betamethasone 12 mg per day, intramuscularly, for 2 days) was greater in the expectant management group (table 2). No differences were noted in terms of chorioamnionitis (table 2).

Significant differences were noted in secondary outcomes between groups (table 2). The pessary group

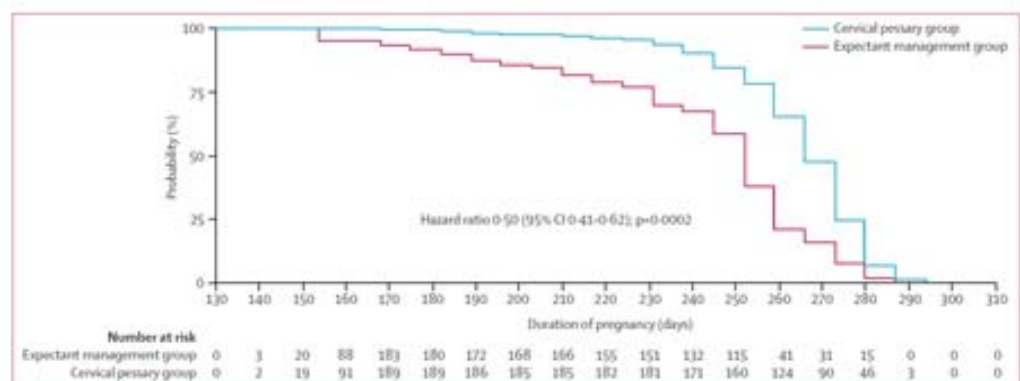


Figure 5: Kaplan-Meier plot of the probability of continued pregnancy without delivery in the cervical pessary and expectant management groups

had significant reductions in the rate of birthweight less than 2500 g, respiratory distress syndrome, treatment for sepsis, and composite adverse outcomes. No differences were noted in neonatal mortality rates.

Additionally, no differences were noted in terms of iatrogenic delivery rate (any delivery rate excluding spontaneous delivery rate was two in each group). Rate of premature preterm rupture of membranes was higher in the expectant management group (table 2). No major adverse events were reported in the pessary group (table 2). However, all women in the pessary group had vaginal discharge after placement of the pessary and some of these women required pessary repositioning without removal and one patient needed removal and replacement of the pessary (table 2). According to the results of the maternal satisfaction questionnaire,²⁶ pain during pessary insertion was ranked as a mean of 4 (scale 0–10) and pain during removal as 7 (0–10); and 181 (95%) of 190 patients recommended this intervention to other people.

Data for pregnancy outcome were also obtained from 11 518 (97%) of 11875 women in whom cervical length was originally measured; 227 (2%) of 11 518 women had a spontaneous preterm birth before 34 weeks, 152 (21%; 12 in pessary group, 51 in expectant management group, and 89 declined to participate) of 726 women with a cervical length of 25 mm or less and 75 (<1%) of 10792 with a length greater than 25 mm delivered preterm.

Discussion

The rate of spontaneous birth before 34 weeks of gestation was lower in the pessary group. So far, this study is the first multicentre, randomised trial of the use of a cervical pessary for prevention of preterm birth. However, the potential benefits of this device have been tested successfully in the past—Arabin and colleagues²⁷ reported a preterm birth rate before 34 weeks of zero when they inserted pessaries into women with short cervical lengths at 22 weeks compared with nearly 50% in a matched control group (panel). Despite the limitation of not being a randomised trial, the results were sufficiently promising to warrant further study.

Sieroszewski and colleagues²⁸ described a case series of 54 pregnant women. Insertion of a pessary in those with cervical lengths between 15 mm and 30 mm resulted in an incidence of preterm birth before 29 weeks of 1.9% and a birth-at-term rate of 83.3%. The results of our study are strengthened by the recruitment of nearly 15 000 pregnant women after a midtrimester anomaly scan. These patients were asked to have a cervical length assessment, permitting us to detect about 6% of this population of women at increased risk of preterm birth. The women who agreed to participate were randomly assigned centrally at the Vall d'Hebron Hospital, and the follow-up and pessary insertion techniques were thoroughly controlled. Use of this model conferred further support to our findings since, although more

Panel: Research in context

Systematic review

We searched PubMed and our professional networks using the search terms “cervical pessary” and “preterm birth” for all publications related to use of cervical pessaries for the prevention of preterm birth and reviewed all research studies in which preventive interventions for preterm birth were assessed. Results of non-randomised trials showed benefits of cervical pessaries in prevention of preterm birth^{12,13} and well designed randomised controlled trials to confirm or refute the benefit of cervical pessaries were identified in a Cochrane review.¹⁴

Interpretation

The Pesario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) trial is the first randomised study of the use of cervical pessary for prevention of preterm birth. Our results confirm the benefit of pessary use in pregnant women with a short cervix. In the context of the published reports, our results provide evidence that the use of a cervical pessary is an effective intervention for prevention of preterm birth. Clinicians should consider using a cervical pessary in asymptomatic pregnant women with cervical lengths of 25 mm or less who are at high risk of preterm birth at 20–23 weeks of gestation, but should take appropriate steps to ensure adverse effects are kept to a minimum.

patients than in other studies were included in our study, the results matched those of previous studies—a low rate of birth at less than 34 weeks of gestation (6%) in the pessary group compared with the expectant management group (27%).

The two groups were well balanced at baseline, which suggests that the pessary could have potential value as a treatment for women at high risk of preterm birth, could be beneficial in pregnant women with a short cervix irrespective of their obstetrical history, and might reduce the risk of preterm birth in nulliparous women. The increase in gestational age at birth in nulliparous women matched the results of a preliminary report by Arabin and colleagues.²⁶

Interim analysis was done every 6 months. However, no conditions for stopping the trial were noted by the external data monitoring group.

We selected the 25 mm cutoff based on the fifth centile in the Spanish population²⁹ and its relation with a substantially increased risk of preterm birth, which has been extensively documented.²⁶ Previously, the preterm birth rate for this group was roughly 30%.¹¹ The results of a recent meta-analysis confirm that 25 mm is the best cutoff for prediction of preterm birth before 35 weeks.¹¹ Our results were better than we had expected.

Measurement of cervical length, as a screening test, is used because of its fairly low cost, short learning curve, and tolerability in patients.¹¹ Additionally, placement of

a pessary is an affordable procedure, non-invasive, and easy to insert and remove when required;²⁶ also, we described a new technique for measuring cervical length in pregnant women inserted with a pessary.²⁷ Furthermore, assessment of some of our secondary outcomes showed that severe adverse symptoms were very low in the treatment group. However, patients did have a slight increase (daily occurrence) in white, inodorous, vaginal discharge. Furthermore, 15% of these patients could feel the pessary inside the vagina after weeks without any symptoms. For this reason, patients should be advised to see their doctor if they have any abnormal symptoms such as feeling the pessary in the vagina. Only one case of pessary withdrawal was reported in the entire group and tolerability was not an issue, even in this case. Our satisfaction questionnaire showed that patients had more pain during pessary removal than during insertion; however, most recommended this intervention to others. No severe bleeding was reported in the pessary group compared with the expectant management group.

The mechanism of action of cervical pessaries remains to be clarified. Theoretically, the effect relies on their mechanical ability to bend the cervix backwards, not only slightly elongating it but also changing the uterocervical angle, which not only strengthens the cervical canal but also diminishes the contact of intact membranes with the vagina, somehow preserving its integrity. The suggestion that some physical intervention, such as a pessary, reduces preterm birth by the change in the uterocervical angle has little biological plausibility. The precise mechanism by which a pessary confers a benefit is not known, but it might support the immunological barrier between the chorioamniotic-extraovular space and the vaginal microbiological flora as cerclage has been postulated to do. Further studies are needed to clarify the mechanism of action of this device.

This trial was an open-label study and this could be a limitation. Although masking was impossible because of the nature of the intervention, the use of a pessary might have affected medical decision making.

The results of our study did show a significant reduction in the rate of neonatal morbidity. However, the trial was not designed to assess the rate of neonatal morbidity or mortality as a primary outcome. For this reason, the effect size should be considered. Further studies are needed to confirm this finding. The findings of our trial are based on only about 50% of patients who could have taken part in the trial and might have been due to this being the first time routine cervical length measurement had been done transvaginally at the hospitals. However, a randomised trial was undertaken with balanced groups. To use pessaries in the general population, two concepts must be taken into account—extensive competence in cervical assessment is required and strict instructions to see a doctor should be given to patients with a pessary.

We have planned a long-term follow-up of the infants until the age of 2 years to detect and compare developmental impairments in the two groups.

Historically, efforts to reduce prematurity have been frustrating. Even the use of pessaries has been questioned in the past, but the Cochrane reviewers agree that there is a paucity of well designed trials in this respect.²⁸ Finding a safe, economical way (38 euros per pessary) of reducing the incidence of preterm birth in the world and reducing the burden of prematurity and its sequelae is a worthwhile goal. Our results open the door to further research into the use of this device and give us hope of finding a way to substantially reduce the incidence of prematurity and its consequences worldwide. Further trials, with much larger samples and the possible commitment of a large number of centres in several countries, are not only needed but also warranted.²⁹

In conclusion, the cervical pessary is an affordable, safe, and reliable alternative for prevention of preterm birth in a population of appropriately selected at-risk pregnant women who have been screened for cervical length assessment at the midtrimester scan.

Contributors

MG was the principal investigator at Hospital Vall d'Hebron and wrote the first drafts of the protocol and report, and is the guarantor for the report. LP, CM, and CR contributed to study design and data gathering at Vall d'Hebron Hospital. LV was the principal investigator at the Hospital Materno-Infantil de Canarias. ARom contributed to the study design and data gathering at this hospital. MJ was the principal investigator at the Hospital Son Llatzer. ARod was the principal investigator at the Institut Universitari Dexeus. BM was the principal investigator at the Hospital Sant Joan. BS was the principal investigator at the Hospital de Fuenlabrada. JCBM was the trial statistician. EL was a member of the investigating group at the Hospital Vall d'Hebron. TH was the cervical assessment coordinator. EC was the trial coordinator and had the initial idea for the study. LC was the chairman and was responsible for the overall supervision of the trial management. All authors reviewed and approved the final version of the report.

PECEP Trial Group

Data monitoring committee: Zarko Alfrevic (Liverpool Women's Hospital, Liverpool, UK), Richard Cooke (Liverpool Women's Hospital, Liverpool, UK), Dave Wright (University of Plymouth, Plymouth, UK).

Trial management group: Sílvia Arévalo, Mayte Avilés, Inés Calero, Nazaret Campo, Manuel Casellas, Marina Folch, Itziar García, Francesc Pérez, M^a Angeles Sanchez, Juan Sagala, Anna Suy (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain); Miguel Barber, Jose A Garcia, Margarita Medina (Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias, Canary Islands, Spain); Josep R Pascual, Montserrat Inglés, Pere Cavallé (Hospital Sant Joan, Reus, Spain); Carmina Comas (Institut Universitari Dexeus); Maria Teulón, Rosario del Moral, Mónica Meméndez, Sílvia Mateos, Amparo Gimeno, Ana Belén Garrido, Ana Alfonso (Hospital Universitario de Fuenlabrada, Spain).

Data analysis group: Santiago Pérez-Hoyos, Juan C Bello, Augusto Sao (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain).

Conflicts of interest

We declare that we have no conflicts of interest. We also declare that we have no conflicts of interest with Dr Arabin.

Acknowledgments

This study was supported by a grant (Fondo de Investigaciones Sanitarias number 073086) from the Instituto Carlos III, Madrid, Spain. We thank Christine O'Hara and Steve Brown for their help with the

English version of this report; all the physicians who recruited individuals for the PECEP trial throughout the country, especially Ricardo Rubio (Hospital del Mar, Barcelona, Spain), Angels Vives (Hospital de Terrasa, Spain), Celia Barrionuevo, Armando Hernandez, Guillermo Landini, Gustavo Legaz, Romina Castagno, Laura Perdono, and Guillem Cabero (Hospital Quirón, Barcelona, Spain); participants who agreed to take part in the study; people who sat on the multiple review committees that helped to refine the study protocol, especially Kypros Nicolaides who worked with us on the complex consent issues; and the Clara-Angela-Foundation for developing and manufacturing the cervical pessaries used in this trial.

References

- Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 2008; **371**: 164–75.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; **371**: 75–84.
- Draper ES, Manktelow B, Field DJ, James D. Prediction of survival for preterm births by weight and gestational age: retrospective population based study. *BMJ* 1999; **319**: 1093–97.
- Koppe JG, Verloove-Vanhorick PSP, Ilsen A. Long-term outcome. In: Kurjak A, ed. *Textbook of perinatal medicine*, 1st edn. Nashville, TN: Parthenon Publishing, 1998: 1362–74.
- Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, et al, and the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **181**: 1216–21.
- Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al, and the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Unit Network. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996; **334**: 567–72.
- To MS, Fonseca EB, Molina FS, Cacho AM, Nicolaides KH. Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194**: 1360–65.
- To MS, Skentou CA, Royston P, Yu CK, Nicolaides KH. Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **27**: 362–67.
- Cross RG. Treatment of habitual abortion due to cervical incompetence. *Lancet* 1959; **2**: 127.
- Newcomer J. Pessaries for the treatment of incompetent cervix and premature delivery. *Obstet Gynecol Surv* 2000; **55**: 443–48.
- Heath VCF, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; **12**: 312–17.
- To MS, Skentou C, Chan C, Zagaliki A, Nicolaides KH. Cervical assessment at the routine 23-week scan: standardizing techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **17**: 217–19.
- Goya M, Pratorcorona L, Higuera T, Perez-Hoyos S, Carreras E, Cabero L. Sonographic cervical length measurement in pregnant women with a cervical pessary. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **38**: 205–09.
- Hosmer DW Jr, Lemeshow S. *Applied logistic regression*, 2nd edn. New York: John Wiley, 2000.
- Hosmer DWLS. *Applied survival analysis: regression modeling of time to event data*. New York: John Wiley, 1999.
- Arabin B, Halbesma JR, Voek F, Hübener M, van Eyck J. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *J Perinat Med* 2003; **31**: 122–33.
- Sieroszewski P, Jasirski A, Perenc M, Banach R, Oczkowski P. The Arabin pessary for the treatment of threatened mid-trimester miscarriage or premature labour and miscarriage: a case series. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; **22**: 469–72.
- Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **9**: CD007873.
- Crispi F, Llorca E, Pedrero E, et al. Gestational age-dependent normal values of ultrasonographic measurement of cervical length in the Spanish population. *Preg Obstet Gynecol* 2004; **47**: 264–71.
- Honest H, Forbes CA, Durfee KH, et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 2009; **13**: 1–627.
- Celik E, To M, Gajewska K, Smith GCS, Nicolaides KH, and the Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 549–54.
- Domín CM, Smith EJ, Terplan M. Transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm birth: a systematic review with meta-analysis. *Ultrasound Q* 2010; **26**: 241–48.
- Werner EF, Han CS, Pettker CM, et al. Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **38**: 32–37.
- Hegeman MA, Bekedam DJ, Bloemenkamp KW, et al. Pessaries in multiple pregnancy as a prevention of preterm birth: the ProTwin Trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; **9**: 44.

2.2. Estudio 2

“Sonographic cervical length measurement in pregnant women with a cervical pessary”

M. GOYA*, L. PRATCORONA*, T. HIGUERAS*, S. PEREZ-HOYOS†, E. CARRERAS* and L. CABERO*

Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;38(2):205-9.

Ultrasound Obstet Gynecol (2011)
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/ouog.8960

Sonographic cervical length measurement in pregnant women with a cervical pessary

M. GOYA*, L. PRATCORONA*, T. HIGUERAS*, S. PEREZ-HOYOS†, E. CARRERAS* and L. CABERO*

*Maternal-Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain; †Department of Bio-Statistics, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

KEYWORDS: cervical length; cervical pessary; preterm birth

ABSTRACT

Objectives The aims of this study were to describe and assess the feasibility of measuring cervical length by standard transvaginal sonography (TVS) and transperineal sonography (TPS) in women with a cervical pessary and compare these measurements with those obtained with a new transvaginal technique.

Methods Measurement of cervical length by TPS was attempted immediately before measurement using TVS in 48 women with a cervical pessary at between 22 and 23 weeks' gestation. The TVS procedure consisted of two types of measurement: in the first, the probe was placed on the anterior fornix (standard technique) and in the second, the probe was inserted into the pessary to touch the anterior cervical lip (new technique). Two physicians consecutively performed these procedures and compared the measurements obtained. Intraclass correlation coefficients (ICCs) with 95% CI were used to evaluate interobserver reliability, and Bland–Altman analysis was used to assess interobserver agreement.

Results In total, 258 measurements (obtained from 43 women) were analyzed. Interobserver ICCs of the measurements obtained were 0.58 (95% CI, 0.34–0.75) for TPS, 0.65 (95% CI, 0.44–0.79) for the standard TVS technique and 0.97 (95% CI, 0.95–0.98) for the new TVS technique. Bland–Altman analysis showed small mean differences between measurements obtained by two physicians for the three methods, but with narrower limits of agreements (LOA) for the new TVS technique: TPS mean difference -0.99 mm (95% LOA, -13.23 to 11.25 mm), standard TVS technique mean difference -0.23 mm (95% LOA, -10.90 to 10.44 mm) and new TVS technique mean difference -0.01 mm (95% LOA, -2.57 to 2.55 mm). It was apparent from the images

obtained that the external os was not visible in 89% of cases when either the TPS or standard TVS technique was used. However, the external os was visible in all cases when the new TVS method was used.

Conclusions We propose a new technique for measuring and monitoring cervical length in women with a cervical pessary that provides improved visualization of the cervix and increased reliability in comparison to established techniques. Copyright © 2011 ISUOG. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

INTRODUCTION

It is well known that a sonographically short cervix is a powerful predictor of spontaneous preterm delivery^{1–12}. Interventions that may play a role in treating women with a short cervical length include cerclage^{13–22}, administration of progesterone^{23–26} and the cervical pessary. The use of a cervical pessary has been described as a possible method of preventing preterm delivery in pregnant women when a short (≤ 25 mm) cervical length is detected around the 20th week of gestation^{27–29}. The cervical pessary is a silicone ring with an internal diameter that matches that of the cervix and an external diameter large enough to wedge the device against the pelvic floor. This effectively rotates the cervix towards the posterior vaginal wall and corrects the cervical angle (Figure 1)²⁸.

Different techniques for measuring cervical length have been described. Using the transabdominal sonographic approach, it is often not possible to obtain an appropriate view of the cervix, particularly if it is short. A full bladder is also required for visualization, which could yield a falsely long cervical length^{30–33}. Transvaginal sonography (TVS) has become the standard method for obtaining

Correspondence to: Dr M. Goya, Hospital Vall d'Hebron – Maternal-Fetal Medicine, Passeig de la vall d'Hebron, 119, Barcelona, 08035, Spain (e-mail: mgoya@vhebron.net)

Accepted: 26 January 2011

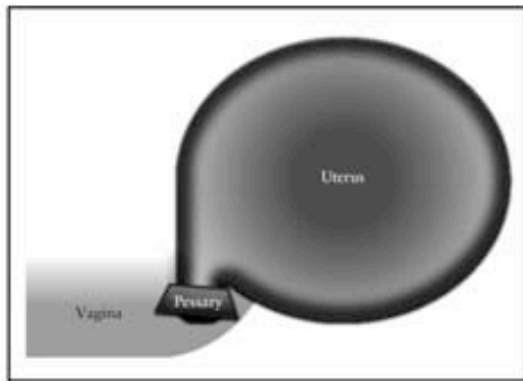


Figure 1 Schematic diagram of a cervical pessary fitted around the cervix with its outer rim on the floor of the pelvis, thus rotating the cervix to the posterior vaginal wall and correcting the cervical angle.

measurements of cervical length, since it provides the observer with a complete view of the entire endocervical canal in the majority of cases^{34,35}. However, in women with a cervical pessary, sonographic visualization of cervical length is difficult owing to the shadow cast by the pessary on the cervix (Figure 2). An alternative technique is transperineal sonography (TPS), but Cicero *et al.*³⁶ demonstrated that visualization with TPS was satisfactory in only 80% of cases.

In view of the inconclusive results using the standard TVS technique, we sought to develop a method of visualizing the cervix in patients with a cervical pessary. We found that good visualization of the cervix is enabled by passing the probe through the space between the pessary and posterior vaginal wall and inserting it just inside the pessary, if possible touching the external cervical os or anterior cervical lip (Figure 3).

The aims of this study were to describe and assess the feasibility of measuring cervical length by TVS and TPS in women with a cervical pessary and to compare the measurements with those obtained with a new transvaginal intrapessary measurement technique.

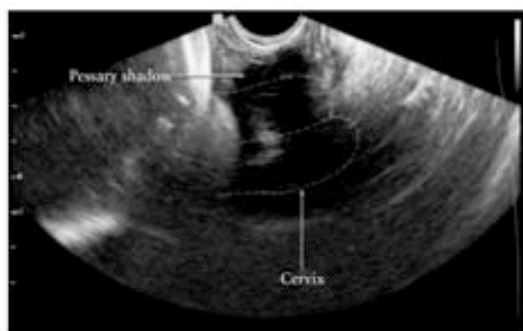


Figure 2 Visualization of cervical length in a woman with a cervical pessary using the standard transvaginal sonographic technique.



Figure 3 Visualization of cervical length in a woman with a cervical pessary using the new transvaginal sonographic technique.

METHODS

Our center offers women attending for routine antenatal care an ultrasound scan at 18–22 weeks that includes transabdominal sonography of the fetus. At that time, they are offered a TVS scan of the cervix as a screening test for predicting preterm delivery. From 2007 to 2010, women with a short cervix (≤ 25 mm) were invited to participate in an ongoing randomized controlled trial of cervical pessary to prevent preterm birth.

All women gave their written informed consent, and the ethics committee of our hospital approved the study. Cervical pessaries were CE-certified for the indication of preventing preterm delivery (CE0482/EN ISO 13485:2003 annex III of the council directive 93/42 EEC). One size was used: 70 × 30 × 32 mm cerclage pessaries (lower external diameter, height and upper internal diameter) (Dr. Arabin GmbH & Co. KG, Witten, Germany). We used a Sonoline G40 ultrasound machine (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) equipped with a 9–4-MHz endovaginal transducer. Participants in this trial who attended the preterm birth clinic at our center underwent monthly cervical-length follow-up by ultrasound.

In order to validate the new technique, 48 of these patients with a cervical pessary were included in this study. In all cases, cervical length was measured by TPS, TVS (standard technique) and TVS using the new technique (transvaginal intrapessary technique) between 22 and 23 weeks' gestation. Two experienced specialists carried out the examination and obtained the three proposed measurements in each case. Systematic evaluation showed that the cervix is best visualized when the probe is passed through the potential space between the pessary and the posterior vaginal wall, and positioned just inside the pessary, if possible touching the external cervical os or the anterior cervical lip (Figure 4). Therefore, it is useful to guide the transducer first towards the sacrum to reach that space and then towards the symphysis. The first five cases were excluded from the analysis, since they were considered to be part of the learning phase of the examiners, leaving 43 participants in the trial.

Cervical length in women with a pessary

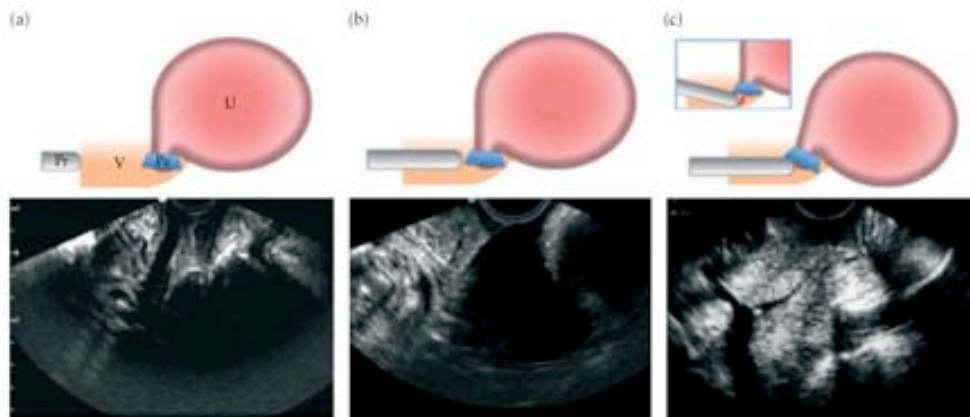


Figure 4 The three different approaches included in the study and the sonographic images they provide. (a) Transperineal measurement. (b) Transvaginal measurement with the probe in the anterior fornix (standard approach); note the shadow of the pessary in the corresponding ultrasound image. (c) The new transvaginal measurement approach proposed: with the probe just inside the pessary, a complete view of the cervical canal is obtained. Pe, pessary; Pr, probe; U, uterus; V, vagina.

Statistical analysis

Intraclass correlation coefficients (ICCs) with 95% CIs^{37,38}, and the Bland–Altman method for assessing agreement, including calculation of the average discrepancy between measurements (mean difference), the 95% limits of agreement (LOA) and the SD of mean difference³⁹, were used to assess interobserver reliability. The Bland–Altman method identifies the boundaries between which measurements are interchangeable, and determines the relationship between the difference in the measurement between observers and the magnitude of the measurement. Data were analyzed using SPSS 16.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

The mean maternal age of the 43 participants was 33.3 ± 4.67 years. Cervical length was successfully measured transperineally and transvaginally with the standard technique in all cases: 258 measurements were performed and compared (Table 1).

Although it was possible to locate the cervix, pessary and internal cervical os in all cases, the canal and

external os were hidden by the pessary’s shadow; thus, the measurement was taken from the internal os to the end of the pessary’s shadow. It was apparent from the images obtained that the external os was not visible in 89% of cases when either the TPS or the standard TVS technique was used. The new procedure, which permitted complete visualization of the canal with both external and internal ora, could not be performed in one of the first five cases (learning period) owing to patient discomfort. In all cases analyzed, the external os and cervical canal were visible when the new TVS method was used.

Interobserver ICCs of the measurements obtained were 0.58 (95% CI, 0.34–0.75) for TPS, 0.65 (95% CI, 0.44–0.79) for the standard TVS technique and 0.97 (95% CI, 0.95–0.98) for the new technique. The new TVS technique showed increased reliability in comparison to the standard TVS and TPS techniques; this difference was statistically significant, as indicated by the lack of overlap between the 95% CI for the new TVS technique and those for the other methods.

Bland–Altman analysis showed small mean differences between measurements obtained by the two physicians for the three methods, but with narrower LOA for the new TVS technique: TPS mean difference –0.99 (95% CI, –2.9 to 0.89) mm, 95% LOA –13.23 to 11.25 mm; standard TVS technique mean difference –0.23 (95% CI, –1.89 to 1.40) mm, 95% LOA –10.90 to 10.44 mm; and new TVS technique mean difference –0.01 (95% CI, –0.40 to 0.38) mm, 95% LOA –2.57 to 2.55 mm (Figure 5).

Table 1 Sonographic cervical length measurements in 43 women with a cervical pessary obtained by two examiners using standard transvaginal sonography (TVS), transperineal sonography (TPS) and a new TVS approach

Technique	Cervical length (mm)	
	Examiner 1	Examiner 2
TPS	23.4 (10.4–40.9)	24.4 (10.2–37.0)
TVS (standard technique)	24.6 (11.7–42.0)	24.8 (13.5–36.9)
TVS (new technique)	19.0 (6.1–28.6)	19.0 (7.0–28.5)

Data are presented as median (range).

DISCUSSION

Prospective trials have only recently been started to test the effectiveness of the cervical pessary⁴⁰. We are currently conducting the first randomized controlled trial to test the effectiveness and safety of a cervical pessary for

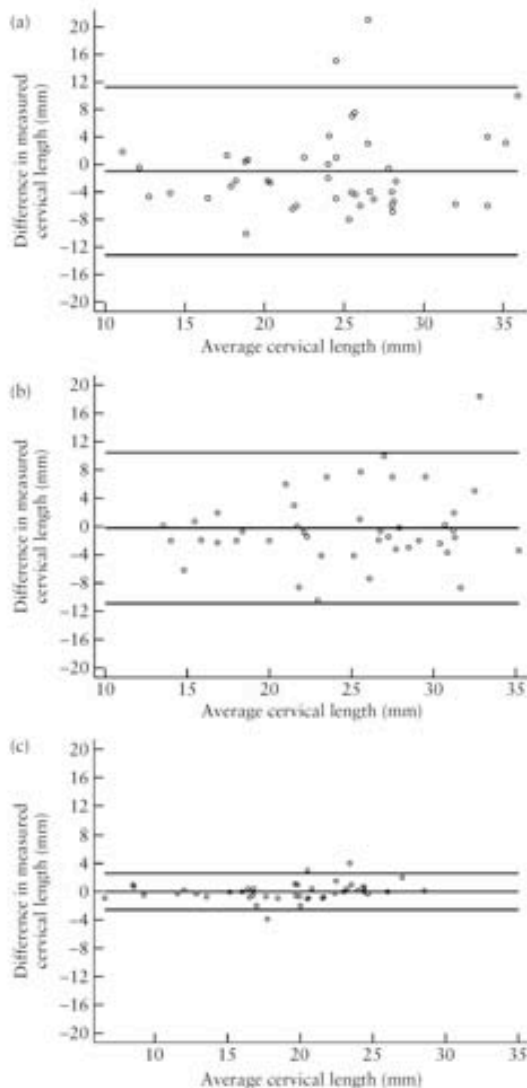


Figure 5 Bland-Altman plots of interobserver difference in measurement of cervical length using transperineal sonography (a), standard transvaginal sonographic (TVS) technique (b) and new TVS technique (c).

the prevention of preterm birth in women with a short cervix (≤ 25 mm). However, placement of a cervical pessary impairs sonographic visualization of the endocervical canal and external os when both TPS and TVS (standard technique) are used. Yet, monitoring cervical length in patients treated with a cervical pessary is important, since it permits assessment of the risk for spontaneous preterm labor and birth.

With this new TVS approach to the measurement of cervical length, the interobserver differences are minimal, while with the other techniques they are significantly greater owing to the shadow cast by the pessary on the

sonographic cervical image, which hinders measurement of the whole cervical canal and only permits measurement from the internal cervical os to the end of the pessary's shadow. The difference between the ICCs of the three methods suggests that the most appropriate method of measurement in patients with a cervical pessary is this new model, since it provides a better view of the cervix.

The new TVS technique is easy to perform; however, we found that the sonographic examination could be painful in patients who have the pessary firmly applied against the posterior vaginal wall. Nonetheless patient discomfort prevented our performing the sonographic examination in only one patient.

The results of this study should be viewed within the context of the following limitations. This is the first study comparing cervical length measurement in pregnant women with a cervical pessary by the two methods published previously: TPS and the standard TVS technique; also, this study included a new method of measuring cervical length in patients with a cervical pessary, i.e. the transvaginal intrapessary technique. As the sample size of this study was only 43 patients, more studies are required to independently confirm our results.

In conclusion, we propose a new TVS technique for examining the uterine cervix in women with a pessary. This technique may be helpful in monitoring cervical length during pregnancy in patients carrying this device and may provide insight into the changes in cervical anatomy which result from the use of a pessary.

ACKNOWLEDGMENT

The Institute Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), PI 071086, Spain provided funding for this study. We are grateful to Christine O'Hara for English language correction of the manuscript.

REFERENCES

1. Kushnir O, Vigil DA, Izquierdo L, Schiff M, Curet LB. Vaginal ultrasonographic assessment of cervical length changes during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; **162**: 991-993.
2. Okitsu O, Mimura T, Nakayama T, Anno T. Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; **2**: 402-409.
3. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The length of the cervix and the risk of spontaneous delivery. *N Engl J Med* 1996; **334**: 567-572.
4. Hasegawa I, Tanaka K, Takahashi K, Tanaka T, Aoki K, Torii Y, Okai T, Saji F, Takahashi T, Sato K, Fujimura M, Ogawa Y. Transvaginal ultrasonographic cervical assessment for the prediction of preterm delivery. *J Matern Fetal Med* 1996; **5**: 305-309.
5. Heath VCF, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; **12**: 312-317.
6. Guzman ER, Mellon C, Vintzileos AM, Ananth CV, Walters C, Gipson K. Longitudinal assessment of endocervical canal length between 15 and 24 weeks' gestation in women at risk for

Cervical length in women with a pessary

- pregnancy loss or preterm birth. *Obstet Gynecol* 1998; **92**: 31–37.
7. Hassan SS, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, Treadwell MC, Wolfe HM. Patients with an ultrasonographic cervical length $<$ or $=$ 15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **182**: 1458–1467.
 8. To MS, Skentou C, Liao AW, Cacho A, Nicolaides KH. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18**: 200–203.
 9. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA 3rd, Miodovnik M, Langer O, Sibai B, McNellis D. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001; **286**: 1340–1348.
 10. To MS, Fonseca EB, Molina FS, Cacho AM, Nicolaides KH. Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194**: 1360–1365.
 11. To MS, Skentou CA, Royston P, Yu CK, Nicolaides KH. Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **27**: 362–367.
 12. Matijevic R, Grgic O, Vasilj O. Is sonographic assessment of cervical length better than digital examination in screening for preterm delivery in a low-risk population? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; **85**: 1342–1347.
 13. Heath VC, Souka AP, Erasmus I, Gibb DM, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: the value of Shirodkar suture for the short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; **12**: 318–322.
 14. Guzman ER, Forster JK, Vintzileos AM, Ananth CV, Walters C, Gipson K. Pregnancy outcomes in women treated with elective versus ultrasound-indicated cerclage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; **12**: 323–327.
 15. Althuisius SM, Dekker GA, van Geijn HP, Bekedam DJ, Hummel P. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial (CIPRACT): study design and preliminary results. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **183**: 823–829.
 16. Hibbard JU, Snow J, Moawad AH. Short cervical length by ultrasound and cerclage. *J Perinatol* 2000; **20**: 161–165.
 17. To MS, Palaniappan V, Skentou C, Gibb D, Nicolaides KH. Elective cerclage vs. ultrasound-indicated cerclage in high-risk pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **19**: 475–477.
 18. Belej-Rak T, Okun N, Windrim R, Ross S, Hannah ME. Effectiveness of cervical cerclage for a sonographically shortened cervix: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; **189**: 1679–1687.
 19. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, Nicolaides KH. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **363**: 1849–1853.
 20. Berghella V, Odibo AO, Tolosa JE. Cerclage for prevention of preterm birth in women with a short cervix found on transvaginal ultrasound examination: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **191**: 1311–1317.
 21. Romero R, Espinoza J, Erez O, Hassan S. The role of cervical cerclage in obstetric practice: can the patient who could benefit from this procedure be identified? *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194**: 1–9.
 22. Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delbov A, Egerman RS, Wing DA, Tomlinson M, Silver R, Ramin SM, Guzman ER, Gordon M, How HY, Knudson EJ, Szychowski JM, Cliver S, Haith JC. 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.
 23. 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**: 462–469.
 24. DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusey S, Soma-Pillay P, Porter K, How H, Schakis R, Eller D, Trivedi Y, Vanburen G, Khandelwal M, Trofatter K, Vidvadhari D, Vijayaraghavan J, Weeks J, Dattel B, Newton E, Chazotte C, Valenzuela G, Calda P, Bsharat M, Creasy GW. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **30**: 697–705.
 25. O'Brien JM, DeFranco EA, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, How H, Bsharat M, Creasy GW; Progesterone Vaginal Gel Study Group. Effect of progesterone on cervical shortening in women at risk for preterm birth: secondary analysis from a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 653–659.
 26. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, Vijayaraghavan J, Trivedi Y, Soma-Pillay P, Sambarey P, Dayal A, Potapov V, O'Brien J, Astakhov V, Yuzko O, Kinzler W, Dattel B, Sehdev H, Mazheika L, Manchulenko D, Gervasi MT, Sullivan L, Conde-Agudelo A, Phillips JA, Creasy GW; 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.
 27. Newcomer J. Pessaries for the treatment of incompetent cervix and premature delivery. *Obstet Gynecol Surv* 2000; **55**: 443–448.
 28. Arabin B, Halbesma JR, Vork F, Hübener M, van Eyck J. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *J Perinat Med* 2003; **31**: 122–133.
 29. Acharya G, Eschler B, Gronberg M, Hentemann M, Ottersen T, Maltau JM. Noninvasive cerclage for the management of cervical incompetence: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2006; **273**: 283–287.
 30. To MS, Skentou C, Cicero S, Nicolaides KH. Cervical assessment at the routine 23-weeks' scan: problems with transabdominal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **15**: 292–296.
 31. Anderson HF. Transabdominal and transvaginal ultrasonography of the uterine cervix during pregnancy. *J Clin Ultrasound* 1991; **19**: 77–83.
 32. Bowie JD, Andreotti RF, Rosenberg ER. Sonographic appearance of the uterine cervix in pregnancy: the vertical cervix. *AJR Am J Roentgenol* 1983; **140**: 737–740.
 33. Podobnik M, Bulic M, Smiljanic N, Bistricki J. Ultrasonography in the detection of cervical incompetence. *J Clin Ultrasound* 1998; **13**: 383–391.
 34. Anderson HF, Nugent CE, Wany SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990; **163**: 859–867.
 35. Sonek J, Shellhaas C. Cervical sonography: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; **11**: 71–78.
 36. Cicero S, Skentou CA, Souka A, To MS, Nicolaides KH. Cervical length at 22–24 weeks of gestation: comparison of transvaginal and transperineal-translabial ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **17**: 335–340.
 37. Bartko JJ. The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Psychol Rep* 1966; **19**: 3–11.
 38. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 1979; **86**: 420–428.
 39. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; **1**: 307–310.
 40. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Sep 8; (9): CD007873.

2.3. Estudio 3

“Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with history of preterm birth and a sonographic short cervix.”

Alfirevic Z, Owen J, Carreras Moratonas E, Sharp AN, Szychowski JM, Goya M.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 Sep 18. doi: 10.1002/uog.12300. [Epub ahead of print]

Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 Sep 18. doi: 10.1002/uog.12300. [Epub ahead of print]

Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with history of preterm birth and a sonographic short cervix.

Alfirevic Z, Owen J, Carreras Moratonas E, Sharp AN, Szychowski JM, Goya M.

Department of Women's and Children's Health, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom. zarko@liv.ac.uk.

Abstract

BACKGROUND: Pregnant women with a history of spontaneous preterm birth are increasingly being monitored with serial transvaginal ultrasound scans to detect shortened cervical length and commence preventative treatments.

STUDY DESIGN: Comparison of three management protocols for women with singleton pregnancy and high risk of preterm birth because of a prior spontaneous preterm birth before 34 weeks and a shortened cervical length detected by transvaginal ultrasound; 142 women (USA) were initially treated with cerclage, 59 with vaginal progesterone (UK) and 42 with cervical **pessary** (Spain).

RESULTS: There were no statistically significant differences in perinatal losses, neonatal morbidity and preterm births between 3 groups, apart from a higher rate of preterm births before 34 weeks' gestation with vaginal progesterone versus cervical **pessary** (32% vs. 12%; relative risk 2.70, 95% CI 1.10 to 6.67).

CONCLUSION: Direct randomized comparisons of these 3 management strategies, or combinations thereof, are needed to determine the optimal management of women with singleton pregnancy, previous spontaneous preterm births and short cervix. Copyright © 2012 ISUOG. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Copyright © 2012 ISUOG. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

PMID:22991337[PubMed - as supplied by publisher]

VAGINAL PROGESTERONE, CERCLAGE OR CERVICAL PESSARY FOR PREVENTING PRETERM BIRTH IN ASYMPTOMATIC SINGLETON PREGNANT WOMEN WITH HISTORY OF PRETERM BIRTH AND A SONOGRAPHIC SHORT CERVIX.

Zarko ALFIREVIC, MD.¹ John OWEN, MD.², Elena CARRERAS MORATONAS³, Andrew N. SHARP, PhD.¹, Jeff M. SZYCHOWSKI, PhD.⁴, Maria GOYA³

Authors' affiliations:

¹Department of Women's and Children's Health, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom

² Department of Obstetrics and Gynecology, Maternal-Fetal Medicine Division, the University of Alabama, Birmingham, Alabama

³ Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitari Vali d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁴ Department of Biostatistics, University of Alabama, Birmingham, Alabama

Disclosure: None of the authors have a conflict of interest

Corresponding author/Reprint requests

Professor Zarko Alfirevic

Head of Department

Department of Women's and Children's Health, University of Liverpool

Contact Address:

University Department, Liverpool Women's Hospital

Crown Street

Liverpool L8 7SS

United Kingdom

Email: zarko@liv.ac.uk

Phone: +44 (0)151 795 9550

Fax: +44 (0)151 795 9599

Word count: 2571

ABSTRACT

BACKGROUND: Pregnant women with a history of spontaneous preterm birth are increasingly being monitored with serial transvaginal ultrasound scans to detect shortened cervical length and commence preventative treatments.

STUDY DESIGN: Comparison of three management protocols for women with singleton pregnancy and high risk of preterm birth because of a prior spontaneous preterm birth before 34 weeks and a shortened cervical length detected by transvaginal ultrasound; 142 women (USA) were initially treated with cerclage, 59 with vaginal progesterone (UK) and 42 with cervical pessary (Spain).

RESULTS: There were no statistically significant differences in perinatal losses, neonatal morbidity and preterm births between 3 groups, apart from difference in preterm births before 34 weeks' gestation between vaginal progesterone and cervical pessary (32% vs. 12%; relative risk 2.70, 95% CI 1.10 to 6.67).

CONCLUSION: Direct randomized comparisons of these 3 management strategies are needed to determine the optimal management of women with singleton pregnancy and previous spontaneous preterm birth and short cervix.

Key words: preterm birth; uterine cervix; transvaginal ultrasound; cervical cerclage, progesterone, cervical pessary.

INTRODUCTION

Preterm births remain the leading cause of perinatal morbidity and mortality worldwide¹ and effective preventative strategies are required to minimize the burden of prematurity. Multiple pregnancies and iatrogenic preterm births due to pre-eclampsia and fetal growth restriction remain important causes of prematurity, however, prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singletons has been recently highlighted when the U.S. Food and Drug Administration approved, and American College of Obstetricians and Gynecologists endorsed², the use of 17 α -Hydroxyprogesterone caproate for this indication. The indication for 17 α -Hydroxyprogesterone caproate has been restricted to pregnant women with prior spontaneous preterm births, consistent with the evidence that these women are at particularly high risk of preterm birth in subsequent pregnancies.³

Shortened cervical length, measured by transvaginal ultrasound, has also emerged as a consistently powerful predictor of spontaneous preterm birth⁴⁻⁶ and several treatment strategies have been proposed. A recently published individual patient data meta-analysis of 5 randomised trials provided evidence that, when compared to placebo, vaginal progesterone reduces both the preterm birth rates before 33 weeks' gestation (relative risk 0.58; 95% confidence intervals 0.42-0.80) and neonatal mortality/morbidity (relative risk 0.57; 95% CI 0.40-0.81) when prescribed to asymptomatic pregnant women with short cervix.⁷ These results have not been replicated when 17 α -Hydroxyprogesterone caproate was used in a similar population.⁸ A Cochrane review of cerclage for preterm birth prevention in singleton pregnancy reported less marked, but statistically significant reduction in preterm births when cerclage was compared with no treatment.⁹ The reduction in preterm births after cerclage was consistent across commonly reported gestational cut-offs (<37, <34, <28 weeks' gestation) and for all pre-specified clinical subgroups, including ultrasound indicated cerclage for high risk women. Cervical pessary is another treatment option that has been proposed as a treatment for

sonographically detected short cervix.¹⁰ In a recent multicentre study from Spain, 380 both low and high risk pregnant women with cervical length ≤ 25 mm were randomized to cervical pessary or expectant management. The investigators found significant reductions in preterm births before 34 weeks' gestation (6.3% vs. 26.8%) and composite neonatal morbidity (4.2% vs. 22.1%) in the pessary cohort.¹¹

The aim of our study was to compare the outcome of pregnancy in cohorts of women with singleton pregnancy and history of preterm birth and sonographic short cervix, managed with different treatment protocols, namely cerclage, vaginal progesterone and cervical pessary. In the absence of randomized comparisons, comparison of clinical outcomes following these interventions from the cohort studies represents the best available evidence to inform current clinical practice.

MATERIALS AND METHODS

We identified 3 different cohorts of asymptomatic women with singleton pregnancy, history of at least one spontaneous preterm birth before 34 weeks and sonographic short cervix: 142 women (USA) were initially treated with cerclage (with or without 17 alpha hydroxy progesterone), 59 with vaginal progesterone followed by cerclage in cases of progressive cervical shortening (United Kingdom) and 42 with cervical pessary (Spain).

Cerclage

This cohort represents the intervention arm of the randomized study carried out by the consortium of 15 US clinical centers between 2003 and 2007.¹² In brief, we have included the data from women with singleton pregnancies who had at least 1 prior spontaneous preterm birth between 17⁺⁰ and 33⁺⁶ weeks' gestation and received cerclage when cervical length was found to be less than 25 mm. Serial transvaginal examinations commenced between 16⁺⁰ and 21⁺⁶ weeks' gestation fortnightly, or weekly, if cervix was 25-29 mm long. As part of routine obstetric care, women were screened for *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* and treatment was prescribed for those who were culture positive. We have included only women in whom, irrespective of allocated treatment by randomization, McDonald or Shirodkar procedure with non-absorbable suture was performed within 96 hours of the qualifying scan – 'on treatment' cohort. Post-cerclage management included the recommendation for pelvic rest, described as abstinence from any sexual activity involving penetration of the vagina, no use of tampons, and no douching. Recommended physical activity restrictions consisted of no prolonged standing > 4 hours, no heavy physical work involving lifting > 20 pounds or straining, exercise only in moderation with no impact aerobics or other activity that involves straining orValsalva, such as weight training, and avoidance of any activity that brings on symptoms of pelvic pressure or discomfort. In the absence of pregnancy complications requiring

earlier removal (e.g. chorioamnion rupture, labor, hemorrhage), the cerclage suture was removed at 37 weeks' gestation.

Vaginal progesterone

This dataset is derived from the database for continuous service evaluation of the Preterm Labour Clinic at Liverpool Women's Hospital, United Kingdom. Singleton pregnant women are referred to the weekly outpatient clinic because of a history of spontaneous preterm birth, or preterm rupture of membranes before 34 weeks, or significant cervical surgery. Serial transvaginal scans of the cervix start at 16 weeks gestation at 1-4 weekly intervals, depending on the initial cervical length and the gestational age of previous preterm births. Short cervix, in the absence of previous surgery, is defined as <3rd centile which corresponds to 30.5 mm at 16 weeks' and 24.5 mm at 23 weeks' gestation.¹³ Between January 2008 and December 2011, 354 high risk women attended the clinic, of whom 59 (16.6%) fulfilled the study criteria i.e. at least one preterm birth before 34 weeks' gestation and short cervix on transvaginal scan. These women were prescribed 200 mg vaginal progesterone to be inserted at night. Women were advised to avoid strenuous physical exercise or prolonged standing, but no formal advice was given in terms of physical or sexual activity restrictions. Vaginal swabs were taken only in the presence of symptoms indicating possible vaginal infection. If further significant cervical shortening was observed after the treatment was commenced, ultrasound indicated cerclage was carried out. Progressive cervical shortening was defined as cervical length below 15 mm in women who had cervical length of more than 15 mm when treatment was commenced, or further shortening of >50% when cervix was less 15mm when treatment was initiated.

Cervical pessary

This cohort consists of 22 women with singleton pregnancy and prior preterm birth before 34 weeks who participated in the PECEP trial ("Pesario Cervical para Evitar Prematuridad") conducted in Spain from June 2007 to June 2010.¹¹ In addition, we included a cohort of 20

women who were monitored because of a history of spontaneous preterm birth or preterm rupture of membranes before 34 weeks at one of the participating hospitals (Hospital Universitari Vali d'Hebron). Serial transvaginal scans of the cervix start at 16 weeks gestation at 1-4 weekly intervals, depending on the initial cervical length and the gestational age of previous preterm births. In all women cervical length was measured according to the criteria of the Fetal Medicine Foundation.¹⁴ Patients were given detailed instructions on the subsequent management with special emphasis on the need to immediately report any adverse symptoms. Cervical and vaginal swabs were taken in all patients for bacteriological study. If visual evidence existed of obvious infection, appropriate treatment was given and pessary insertion delayed by one week. The pessary was not removed where there was evidence of bacterial infection after pessary insertion; however, appropriate antibiotic therapy was given.

The pessary was removed during the 37th week of gestation. Indications for pessary removal before the 37th week were active vaginal bleeding, threat of preterm labor with persistent contractions despite tocolysis or severe patient discomfort.

Statistics

The outcomes of interest included preterm births before 37, 34 and 28 weeks gestation, caesarean section, perinatal losses and serious neonatal morbidity (ultrasound evidence of intracranial hemorrhage, respiratory distress syndrome, necrotizing enterocolitis requiring surgery, retino of prematurity requiring surgery). The differences in proportions between the groups were compared with relative risks and 95% confidence intervals (CI). Any result where 95% CI do not include unity (1) were considered to be statistically significant. The proportions and heterogeneity between were compared using random effect DerSimonian-Laird method (StatsDirect Version 2.6.8). As this was a purposive sample, there was no pre-specified sample size calculation.

Ethics Approvals

For all 3 cohorts, the authors have obtained the permission to use the data for analysis from the relevant local authorities - The Cerclage trial was approved by the human use committees at all participating U.S. centers; the ethics committees for all participating hospitals in Spain approved the protocol; for UK – Liverpool Women’s Hospital R&D Committee REC exempt 018.

RESULTS

The demographic characteristics of 3 cohorts are shown in Table 1. In the USA cohort of 142 women treated with cervical cerclage the majority of women were African American (53%), whilst the vaginal progesterone and cervical pessary cohorts consisted mainly of Caucasian women with a relatively high proportion of Hispanic ethnicity in the cervical pessary cohort (33%). There were no other clinically important differences in the demographic characteristics among the 3 groups.

In the Cerclage cohort, 38% of women also agreed at randomization to receive weekly injections of 17 α -Hydroxyprogesterone caproate and 5 (3.5%) had antibiotics because of positive *Chlamydia* swabs. Seven women (12%) in the UK cohort had ‘rescue’ treatment because of progressive cervical shortening despite vaginal progesterone therapy; 6 had cerclage and 1 cervical pessary because cerclage was declined. There was no difference in preterm births before 37 weeks between the 3 groups (Table 2). There were fewer preterm births before 34 weeks and 28 weeks’ gestation in the cervical pessary group, but the differences were not statistically significant apart from births before 34 weeks in the vaginal progesterone group compared with cervical pessary group (32% vs. 12%; relative risk 2.70, 95%CI 1.10-6.67) (Table 2). When only a subgroup of women with cervical length of <25 mm irrespective of gestation were compared, the difference between these two groups were not statistically significant (RR 2.21, 95% CI 0.83-5.89) (Table 3) Comparison of rates of preterm birth before 34 weeks among the 3 groups revealed significant heterogeneity (Figure 1). Neonatal deaths and serious neonatal morbidity were relatively rare events and there was no statistically significant difference among the 3 groups (Table 2)

COMMENT

Our results suggest that currently available treatment strategies for women with singleton pregnancy who have at least one prior preterm birth and a shortened cervical length detected by transvaginal ultrasound examination have similar effectiveness. (Figure 1). Apart from the higher incidence of preterm birth rates before 34 weeks' gestation in vaginal progesterone group compared with cervical pessary group, no other comparisons reached statistical significance. We have restricted our analysis only to high risk women with singleton pregnancy and at least one prior preterm birth before 34 weeks, who were found to have a short cervical length detected on transvaginal ultrasound examination. We have not included cohorts treated with intramuscular 17- alpha hydroxyprogesterone caproate as the primary intervention for short cervix, because of the recent evidence that this treatment may be less effective.⁸

Potential sources of bias

The Cerclage Cohort from the USA consisted of mainly African American women, whilst the UK and Spanish cohorts had relatively high proportion of smokers; both African American race and smoking are confounders known to be associated with an increased risk of preterm birth. However, in the women with short cervix the impact of smoking and ethnicity is relatively low⁵ and unlikely to explain the differences in effectiveness. The definition of short cervical length differed slightly in the 3 cohorts reflecting modest differences in the definition of shortened cervical length in different countries. However, a subgroup analysis that compared only women with cervix <25 mm (Table 3.) showed very similar results.

There were also some differences in the protocols for infection screening between 3 cohorts. The USA cohort was screened for *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*, Spanish cohort for bacterial vaginosis, whilst the UK cohort was screened only if women were symptomatic. Despite different screening protocols, the proportion of women that received antibiotics was very low. Given that the effectiveness of antibiotics to prevent preterm birth remains unproven¹⁵, it is unlikely that this was an important source of bias.

The UK protocol for use of vaginal progesterone included ultrasound-indicated cerclage when progressive cervical shortening was noted on follow-up scans. We suggest that this protocol represents the pragmatic summary of the best, currently available evidence related to vaginal progesterone as a preventative intervention in women with short cervical length. It is noteworthy that most protocols from published clinical trials of vaginal progesterone for a sonographic short cervix included only physical exam indicated ('rescue') cerclage, however, the majority of included women (78%) did not have history of previous preterm births and did not have serial ultrasound scans.⁷ Faced with a finding of short cervical length in a woman with a prior preterm birth, it is reasonable to continue to monitor cervical length even after the treatment with progesterone has been initiated. Given the evidence from the Owen et al. that cervical cerclage is likely to be of increased benefit when cervix is particularly short (<15 mm), cervical cerclage seems the obvious choice for progressive cervical shortening despite progesterone treatment.

The Cerclage cohort had significant proportion of women who were prescribed intramuscular 17 hydroxyprogesterone caproate. The compliance was not monitored and given that recent evidence suggests that this drug does not appear to be effective for women with short cervical length, we have not excluded this subgroup from our analysis.

Generalisability

Despite the recent calls for 'routine' cervical length screening with transvaginal ultrasound which are based on cost-effectiveness modeling^{16,17}, it is likely that, at least for the foreseeable future, transvaginal ultrasound measurements of the cervical length will be restricted only to women with previous history of spontaneous preterm births. Faced with the finding of short cervical length on transvaginal ultrasound, clinicians have a choice of expectant management with possible administration of antenatal corticosteroids,¹⁸ use of vaginal progesterone⁷ with a possibility of cerclage in cases of subsequent progesterone failure, cerclage⁹, or cervical pessary^{10,11}. Ideally, these treatments should be compared in randomized trials with neonatal and childhood morbidity as the primary outcome on which sample size calculations are based.

Our data suggest that, in the high resource settings, the composite of mortality and serious prematurity-related mortality, may not exceed 10%. Therefore, even the most optimistic randomized trials looking for an added treatment benefit in excess of 25% will need to include several thousand high risk women with short cervical length. In fact, these trials should be designed to confirm non-inferiority of less invasive and cheaper treatments, and as such, need to be even larger. In the absence of such studies, we have considered performing network meta-analysis of the currently available evidence¹⁹. Given that the possible sources of bias described above would not be eliminated with this complex and evolving methodological approach, we felt that cohort comparison would be a methodologically valid study design until well-designed randomized comparison trials are reported.

Summary

Our data suggest that for women with singleton pregnancy and history of prior preterm birth who are found to have short cervix on ultrasound, cervical pessary, vaginal progesterone or cerclage are reasonable treatment options. In the absence of randomized cohorts and long term safety data, the decision which treatment options to choose in women's and clinicians' preferences. Our findings will, hopefully, stimulate other groups to publish their results of large cohorts with clearly agreed-upon, reproducible protocols and complete follow-up that will complement the data presented here. We also hope that international collaborations will be set up to test these treatments in adequately powered randomized trials, involving both low and high risk women.

References:

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84
2. U.S. Food and Drug Administration. FDA statement Makena. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm249025.htm>. Retrieved 27 December 2011.
3. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Salihu HM, Vintzileos AM. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:643-50.
4. Iams JD, Goldberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996;334:567-572.
5. Celik E, To M, Gajewska K, Smith GC, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:549-54.
6. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA 3rd, Miodovnik M, Langer O, Sibai B, McNellis D. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001;286:1340-8.
7. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy G, Klein K, Rode L, Soma-Pillay, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:124.e1-19

8. Grobman W for the Eunice Kennedy Shriver NICHD, MFM Units Network. Randomized controlled trial of progesterone treatment for preterm birth prevention in nulliparous women with cervical length less than 30 mm. *AJOG* 2012;204:S367 Abstract #838
9. Alfirevic Z, Stampalija T, Roberts D, Jorgensen AL. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 , Issue 2 . CD008991
10. Arabin B, Halbesma JR, Vork F, Hübener M, van Eyck J. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *J Perinat Med.* 2003;31:122-33.
11. Goya M, Pratacorona L, Merced C, Rodo C, Valle L, Romero A et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012 doi:10.1016/S0140-6736(08)61345-8
12. Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A, Egerman RS, Wing DA, Tomlinson M, Silver R, Ramin SM, Guzman ER, Gorddon M, How HY, Knudtson EJ, Szychowski JM, Cliver S, Hauth JC. 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. Salomon LJ, Diaz-Garcia C, Bernard JP, Ville Y. Reference range for cervical length throughout pregnancy: non-parametric LMS-based model applied to a large sample. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:459-64
14. To MS, Skentou CA, Chan C, Zagaliki A, Nicolaides KH. Cervical assessment at the routine 23-week scan: standardizing techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 217-9.
15. McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;1:CD000262.

16. Werner EF, Han CS, Pettker CM, Buhimsgi CS, Copel JA, Funai EF, Thung SF. Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38:32-7
17. Cahill AG, Odibo AO, Caughey AB, Stamillo DM, Hassan SS, Macones GA, Romero R. Universal cervical length screening and treatment with vaginal progesterone to prevent preterm birth: a decision and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:548.e1-8.
18. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD004454.
19. Li T, Puhan MA, Vedula SS, Singh S, Dickerson K. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. *BMC medicine* 2011, 9:79

Figure legends

Figure 1: Preterm births before 34 weeks in 3 cohorts of women with short cervix and previous preterm birth treated with cerclage (USA), vaginal progesterone (UK) and cervical pessary (Spain).

Table 1. Demographic characteristics of 3 cohorts of women with prior preterm birth and short cervix .

Group characteristics	Primary treatment for short cervix		
	Cerclage	Vaginal Progesterone	Cervical pessary
	N=142	N=59	N=42
Age (SD)	26 (5)	30 (6)	31 (7)
Race/Ethnicity (%)			
Afro-American	75 (53)	3 (5)	1 (2)
White	51 (36)	53 (89)	27 (64)
Other	16 (11)	3 (5)	14 (33)
Smokers (%)	23 (16)*	21 (36)	11 (26)
BMI (SD)	30 (8)	25 (6)	27 (6)
Prior births before 34 weeks ≠	2 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-3)
Gestation (weeks) when treatment started (SD)	19 (2)	21 (3)	21 (2)
Cervical length (mm) when treatment started (SD)	18.4 (6.3)	21.1 (8.1)	19.3 (5.1)
Cerclage	142 (100)	6 (10)	0
Progesterone	54 (38)**	59 (100)***	0
Cervical pessary	0	1 (2)	42 (100)

SD = standard deviation

≠ median (interquartile range)

**1 missing data*

****17α Hydroxyprogesterone Caproate**

***** natural vaginal progesterone**

Table 2: Clinical outcomes for 3 cohorts: cerclage (USA), vaginal progesterone (UK) and cervical pessary (Spain).

	Primary therapy for short cervix			Relative Risk (95%CI)		
	Cerclage (A) N=142	Vaginal Progesterone (B) N=59	Cervical pessary (C) N=42	A vs. B	A vs. C	B vs. C
Pregnancy outcomes						
Births < 37 weeks	63 (44)	27 (46)	19 (45)	0.97 (0.69-1.35)	0.98 (0.67-1.43)	1.01 (0.66-1.56)
Births <34 weeks	40 (28)	19 (32)	5 (12)	0.87 (0.56-1.38)	2.37 (0.99-5.61)	2.70 (1.10-6.67)
Births <28 weeks	20 (14)	8 (14)	3 (7)	1.04 (0.48-2.22)	1.97 (0.62-6.31)	1.90 (0.53-6.74)
Caesarean section	43 (30)	12 (20)	10 (21)	1.49 (0.85-2.61)	1.23 (0.70-2.31)	0.85 (0.41-1.79)
Neonatal outcome						
Perinatal loss	12 (8.5)	5 (8.5)	1 (2)	0.99 (0.37-2.71)	3.55 (0.47-26.51)	3.56 (0.43-29.37)
Serious intracranial hemorrhage	0	1 (2)	0			
Serious respiratory morbidity	12 (8)	6 (10)	2 (4)	0.83 (0.33-2.11)	1.77 (0.41-7.62)	2.14 (0.45-10.07)
Necrotising enterocolitis	2 (1)	0	1 (2)			
Retinopathy of prematurity	3 (2)	0	0			

DISCUSIÓN

El PP espontáneo, que llega a presentarse en el 5-13% de las gestaciones, es la principal causal de morbi-mortalidad perinatal. (*Iams JD et al., 2008; Goldenberg RL et al., 2008; Draper ES et al., 1999; Koppe JG et al., 1998*) Sin embargo, este porcentaje no se ha modificado en los últimos 10 años. Si bien es cierto que con las mejoras implementadas se ha alargado la supervivencia de los prematuros extremos, la reducción de las tasas de morbi-mortalidad como consecuencia de la prematuridad, sólo es posible con la identificación precisa de aquellas gestantes con riesgo de PP espontáneo y ofreciendo una intervención efectiva para este grupo de pacientes.

Una estrategia de prevención del PP espontáneo en la que la intervención terapéutica está restringida a mujeres con un antecedente de PP espontáneo, por ejemplo, tendrá un efecto pequeño en la reducción de la tasa global de prematuridad, ya que sólo un 10% del total de los PP espontáneos ocurren en mujeres con antecedentes de PP (*Mercer BM et al., 1999*). La medición ecográfica de la longitud cervical entre la semana 20 y 23 de gestación puede incrementar la identificación de mujeres en riesgo de PP tanto en gestaciones únicas como en múltiples (*Iams JD et al., 1996; To MS et al., 2006; To MS et al., 2006*). Las gestantes asintomáticas con un cérvix corto (≤ 25 mm) entre la semana 20 y 23 de gestación tienen mayor riesgo de PP espontáneo que aquellas que presentan un cérvix largo (>25 mm).

El pesario cervical es un anillo de silicona que se ha utilizado desde hace más de 50 años para la prevención del parto prematuro (*Cross RG, 1959*). La mayoría de los estudios publicados hasta la actualidad incluían estudios retrospectivos o estudios caso-control con un tamaño muestral pequeño. Sin embargo, los resultados de estos estudios indicaban que el pesario cervical podría ser una estrategia de prevención del PP en pacientes de riesgo (*Newcomer J, 2000*). Ante la falta de ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados para evaluar la utilidad del pesario cervical para la prevención del PP, se diseñó y realizó el **Estudio 1, “Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial”**, el primer EC publicado en relación al pesario cervical y PP espontáneo en gestantes con embarazo único y cérvix corto.

El Estudio 1 es un EC prospectivo, aleatorizado, abierto que se realizó en 5 hospitales de España desde junio de 2007 a junio de 2010. Durante el periodo de estudio, a 18.235 mujeres con embarazo único se les invitó a la realización de una ecografía transvaginal para medir la longitud cervical durante la ecografía del segundo trimestre. De ellas, 11.875 aceptaron, y de este grupo, 726 mujeres tenían el cérvix corto (6%). De este grupo, sólo 385 pacientes (53%) aceptaron participar en el EC. Se asignaron las pacientes de manera aleatoria al grupo pesario, aquellas a las que se les colocó un pesario cervical desde el día de la inclusión entorno a las 23 semanas hasta la semana 37, o antes si se iniciaba el parto; o al grupo de manejo expectante,

que seguían un manejo similar al grupo previo pero sin pesario cervical.

Como era de esperar, no hubo diferencias en las características demográficas de ambos grupos. No se observó dilatación cervical o visualización de membranas en ningún caso, a pesar de que 4 casos (2%) en el grupo pesario tenían un cérvix especialmente corto (≤ 5 mm) frente a 6 (3%) en el grupo de manejo expectante.

El objetivo primario, la tasa de PP espontáneo antes de la semana 34 de gestación, fue significativamente más alto en el grupo de manejo expectante; 51 casos (27%) en grupo expectante vs. 12 (6%) en el grupo pesario, con una Odds Ratio (OR) de 0.18 (0.08-0.37) con valor $p < 0.0001$. El porcentaje acumulado de mujeres que no tuvieron un PP espontáneo antes de las 34 semanas fue significativamente mayor en el grupo pesario que en el grupo de manejo expectante. El riesgo de PP espontáneo antes de la semana 34 no varió significativamente respecto a la edad materna, IMC, origen étnico, historia obstétrica y longitud cervical en el momento de la aleatorización (OR ajustada para edad materna, IMC, origen étnico, historia obstétrica y longitud cervical en el momento de la aleatorización 25.8, IC 95% 7.7-87.1).

La tasa de PP espontáneo antes de la semana 28 de gestación fue también significativamente más alta en el grupo de manejo expectante (4 casos (2%) en el grupo pesario vs. 16 casos (8%) en el grupo de manejo expectante con una OR de 0.23 IC 95% 0.06-0.74 con un valor

$p=0.0058$); asimismo, la tasa de PP espontáneo antes de las 37 semanas de gestación fue significativamente más alta en el grupo de manejo expectante (41 casos (22%) en el grupo cesario vs. 113 casos (59%) en el grupo de manejo expectante con una OR de 0.19 (0.12-0.30) con un valor $p < 0.0001$).

La necesidad de tocolisis fue mayor en el grupo de manejo expectante: 64 casos (34%) en el grupo cesario vs. 101 casos (53%) en el grupo expectante (OR 0.23 IC 95% 0.16-0.35) con un valor $p < 0.0001$. El tocolítico más frecuentemente utilizado fue el atosiban, que se administró durante 48 horas; la mayoría de pacientes con manejo expectante también requirió más de un ciclo de tocolisis. La necesidad de corticosteroides para la maduración fetal (dos dosis de betametasona 12 mg por día, intramuscular, durante 2 días) fue mayor en el grupo expectante que en el grupo cesario: 80 casos (42%) en el grupo cesario vs. 121 casos (64%) en el grupo de manejo expectante, con una OR de 0.41 (IC 95% 0.26-0.64). No se observaron diferencias en la tasa de corioamnionitis (5 casos (3%) en el grupo cesario vs. 6 casos (3%) en el grupo expectante con una OR de 0.82 con IC 95% 0.20-3.32) ni en la tasa de sangrado durante la gestación (7 casos (4%) en el grupo cesario vs. 9 casos (5%) en el grupo expectante con OR de 0.77 IC 95% 0.24-2.38) entre ambos grupos.

Asimismo, se observaron diferencias significativas en los objetivos secundarios entre los dos grupos. En el grupo cesario se observó una reducción en la tasa de peso al nacer por debajo de 2500 g (17 casos

(9%) en el grupo cesario vs. 56 casos (29%) en el grupo expectante, con una OR de 0.23 (IC 95% 0.12-0.43) con una $p < 0.0001$), en la tasa de distress respiratorio del adulto (5 casos (3%) en el grupo cesario vs. 23 casos (12%) en el grupo expectante, con una OR de 0.20 (IC 95% 0.06-0.55) con una $p = 0.0003$), en el tratamiento por sepsis (3 casos (2%) en el grupo cesario vs. 12 casos (6%) en el grupo expectante, con una OR de 0.24 (IC 95% 0.04-0.90) con una $p = 0.0317$) y el resultado neonatal adverso compuesto elaborado incluyendo la enterocolitis necrotizante, la hemorragia intraventricular, el distress respiratorio, la retinopatía y el tratamiento por sepsis (5 casos (3%) en el grupo cesario vs. 30 casos (16%) en el grupo expectante, con una OR de 0.14 (IC 95% 0.04-0.39) con una $p < 0.0001$). No se observaron diferencias en la tasa de mortalidad fetal y neonatal (0 casos en el grupo cesario vs. 1 caso en el grupo de manejo expectante).

Adicionalmente, no se observaron diferencias en términos de tasa de parto iatrogénico (la tasa de cualquier parto excluyendo el PP espontáneo fue del 2% en cada grupo). La tasa de RPM pretérmino fue mayor en el grupo expectante: 3 casos (2%) en el grupo cesario vs. 17 casos (9%) en el grupo de manejo expectante con una OR de 0.16 (0.03-0.58) con una $p = 0.0013$. Esta diferencia se explica por la progresiva dilatación cervical en el grupo de manejo expectante, que probablemente provoca una mayor probabilidad de rotura de bolsa por el proceso inflamatorio que implica el proceso.

No se observaron efectos adversos severos en las pacientes del grupo pesario en relación con la utilización del pesario cervical. Sin embargo, todas las pacientes del grupo pesario presentaron un aumento del flujo vaginal después de la colocación del pesario (190 casos (100%) en el grupo pesario frente a 87 casos (46%) en el grupo de manejo expectante con una $p=0.002$); y algunas de ellas requirieron la recolocación del pesario sin necesidad de retirarlo (27 casos (14%)), y a una paciente se le cayó el pesario y se le sustituyó por otro de diferente tamaño (<1%). De acuerdo a los resultados de un cuestionario de satisfacción materna, el dolor durante la colocación del pesario fue valorado con una media de 4 (escala de 0 a 10) y el dolor durante la retirada con una media de 7 (escala de 0 a 10); y 181 pacientes (95%) de las 190 pacientes recomendarían el pesario cervical a otras pacientes en su situación.

La hipótesis inicial de establecer una diferencia en la tasa de PP espontáneo menor de 34 semanas quedó establecida al observarse una reducción de dicha tasa en el grupo pesario. De hecho, este es el primer EC que evalúa el uso del pesario cervical para la prevención del PP. Sin embargo, los beneficios potenciales de este dispositivo han sido evaluados de manera exitosa en el pasado; Arabin y cols. (*Arabin B et al., 2003*) publicó una tasa de parto prematuro de 0% en pacientes con cérvix corto a las 22 semanas a las que les colocó un pesario cervical, frente a una tasa de PP cercana al 50% en el grupo control sin pesario cervical. Sin tener en cuenta la limitación del tamaño muestral (menos de 50 pacientes en total en la serie), estos

resultados fueron suficientemente prometedores para iniciar nuevos estudios en este campo.

Sieroszewski y cols. (*Sieroszewski P et al., 2009*) describió una serie de casos de 54 gestantes. La colocación de un pesario cervical en aquellas gestantes con una longitud cervical entre 15 y 30 mm se tradujo en una incidencia de PP antes de la semana 29 del 1.9% y una tasa de parto a término del 83.3%. La limitación de este estudio es la falta de grupo control comparativo.

Los resultados del estudio 1 son robustos ya que están basados en el cribado de cerca de 15.000 gestantes durante la ecografía del segundo trimestre. Este grupo de pacientes fue interrogado acerca de la posibilidad de medir la longitud cervical ecográfica, permitiendo la detección del 6% de esta población en riesgo de PP por un cérvix corto (≤ 25 mm).

Como se ha comentado previamente, ambos grupos tenían las características de base demográficas balanceadas, lo que sugiere que el pesario cervical podría tener un valor potencial como tratamiento para las gestantes con alto riesgo de PP, siendo este beneficio aplicable a todas las gestantes con cérvix corto independientemente de su historia obstétrica, por lo que podría reducir la tasa de PP en pacientes nulíparas. Tanto es así, que el incremento de la edad gestacional al parto en este estudio concuerda con los resultados preliminares publicados por Arabin y cols. (*Arabin B et al., 2003*).

Aunque se realizó un análisis intermedio cada 6 meses, el comité externo de monitorización de datos no observó condiciones para detener el estudio antes de su finalización.

El punto de corte de 25 mm se estableció en este estudio, basado en que se trata del percentil 5 de la población española, según las curvas de normalidad publicadas en la literatura (*Crispi F et al., 2004*), así como su relación con el incremento del PP, que ha sido ampliamente documentado (*Honest H et al., 2009*). La tasa de parto prematuro para este grupo está alrededor del 30% (*Celik E et al., 2008*). Los resultados de un metanálisis reciente confirman que 25 mm es el mejor punto de corte para la predicción del PP antes de la semana 35 (*Domin CM et al., 2010*). Los resultados del estudio 1 fueron mejores de lo esperado, ya que se estimó una reducción del 50% de la tasa de PP, es decir, alrededor del 15%, mientras que la tasa de PP en el grupo pesario se redujo al 6%, la mitad de lo esperado.

La medición de la longitud cervical, como un método de cribado, se utiliza además de su capacidad de predicción del PP, porque tiene bajo coste, tiene una curva corta de aprendizaje y es bien tolerado por las pacientes (*Werner EF et al., 2011*). Adicionalmente, la colocación de un pesario cervical es un procedimiento económico, no invasivo y fácil de insertar y retirar cuando se requiere (*Arabin B et al., 2003*); asimismo, la evaluación de los efectos adversos asociados al pesario mostró la baja tasa de efectos adversos severos en relación a este dispositivo. El efecto adverso más frecuente fue el incremento de

flujo vaginal diario blanco e inoloro; el segundo efecto más importante fue la sensación de peso asociada al pesario en un 15% de las pacientes portadoras de pesario, tras semanas sin notar sintomatología. Esta sintomatología se solucionó con la recolocación sin la retirada del pesario cervical en este grupo de pacientes. Sólo hubo un caso de caída del pesario, y la tolerabilidad del pesario fue adecuada, aún en este caso. Por esta razón, se les debe informar a las pacientes de que deben acudir a su médico si tienen síntomas anormales como la sensación de peso o la sensación de sentir el pesario en la vagina.

El mecanismo de acción del pesario cervical debe ser clarificado. Teóricamente, el efecto recae en su capacidad mecánica para envolver el cérvix hacia atrás, no sólo alongando el cérvix sino también cambiando el ángulo uterocervical, que no sólo cierra y da rigidez al canal cervical, sino que también disminuye el contacto de las membranas íntegras con la vagina, preservando de alguna manera su integridad. La sugerencia de que un cambio físico, como el pesario, reduce la tasa de PP por el cambio del ángulo cervical tiene poca plausibilidad biológica a priori. El mecanismo preciso por el que el pesario confiere un beneficio es desconocido, pero el mecanismo físico podría asociarse a la creación de una barrera inmunológica entre el espacio corioamniótico-extraovular y la flora microbiana vaginal, como en el caso del cerclaje. Serán necesarios nuevos estudios para aclarar el mecanismo de acción de este dispositivo.

Este estudio 1 ha sido un EC abierto, lo que podría representar una limitación. Aunque el enmascaramiento sería imposible por la naturaleza de la intervención, el uso del pesario no afectaría al resultado del estudio ya que la variable resultado principal, como es el PP antes de la semana 34, es una variable que no se afecta por el enmascaramiento.

Los resultados del estudio 1 mostraron una reducción en la morbilidad neonatal. Sin embargo, este estudio no fue diseñado para evaluar la tasa de morbilidad o mortalidad como objetivo principal. Por esta razón, nuevos EC acerca del pesario cervical cuyo objetivo principal sea la morbilidad neonatal deben ser realizados para confirmar los hallazgos obtenidos en este estudio.

Históricamente, los esfuerzos por reducir la tasa de PP han sido frustrantes. Aunque la utilidad del pesario cervical ha sido cuestionada en el pasado, una reciente revisión Cochrane (*Abdel-Aleem H et al., 2010*) establece que son necesarios EC prospectivos y aleatorizados para evaluar la utilidad del pesario cervical en la prevención del PP en gestantes con riesgo como aquellas que presentan un cérvix corto (≤ 25 mm). Encontrar un método seguro, económico (38 euros por pesario) para reducir la incidencia de PP en el mundo y reducir las secuelas de la prematuridad es un objetivo que realmente vale la pena. Estos resultados abren la puerta a nuevas investigaciones acerca del uso de este dispositivo, se requieren

nuevos estudios con diferentes grupos de población para corroborar estos resultados (*Hegeman MA et al., 2009*).

Diferentes técnicas para realizar la medición de la longitud cervical han sido descritas. Mediante la técnica transabdominal, a menudo no es posible obtener una visión adecuada del cérvix, particularmente si éste es corto. Para esta técnica, se requiere la vejiga llena, que puede elongar falsamente el cérvix (*To MS et al., 2000; Anderson HF, 1991; Bowie JD et al., 1983; Podovnik M, 1998*). La ecografía transvaginal se ha convertido en la técnica estándar para realizar la medición de la longitud cervical, ya que proporciona al observador una visión completa del canal endocervical en la mayoría de los casos (*Cicero S et al., 2001; Anderson HF et al., 1990*). Sin embargo, en una gestante con un pesario cervical, la visualización ecográfica de la longitud cervical es difícil debido a la sombra que provoca el pesario en el cérvix. Una técnica alternativa es la ecografía transperineal; sin embargo, Cicero y cols. (*Cicero S et al., 2001*) demostraron que la visualización del cérvix mediante esta técnica fue satisfactoria sólo en el 80% de los casos.

En vista de los resultados no concluyentes utilizando la técnica clásica transvaginal, mediante el estudio 2, **“Sonographic cervical length measurement in pregnant women with a cervical pessary”** se desarrolló un método para visualizar el cérvix en pacientes con pesario cervical. Se observó una buena visualización del cérvix cuando la sonda transvaginal se desplazaba al espacio existente entre el

pesario y la pared posterior vaginal, e insertándola justo dentro del pesario, y si es posible, en contacto con el orificio cervical externo o el labio anterior cervical.

Para validar esta nueva técnica, 48 pacientes portadoras de pesario cervical fueron incluidas en el estudio. En todos los casos, la longitud cervical se midió mediante la vía transperineal, la vía transvaginal clásica y la nueva técnica transvaginal. La medición de la longitud cervical fue realizada por dos ecografistas expertos con tres mediciones en cada caso. Con la nueva técnica transvaginal, las diferencias interobservador (no sé a qué te refieres, no sé si debería decir “interobservadas” o “interobservadoras”) fueron mínimas, mientras que con las otras dos técnicas, estas diferencias fueron significativamente mayores debido a la sombra provocada por el pesario en la imagen ecográfica cervical; este hecho impidió en muchos casos la visualización completa del canal cervical y la medición de la longitud cervical se realizó sólo desde el orificio cervical interno hasta el final de la sombra del pesario. La diferencia entre los coeficientes de correlación intraclase de las tres técnicas sugiere que la técnica más apropiada para realizar la medición de la longitud cervical es la nueva técnica transvaginal, ya que proporciona una mejor visualización del cérvix.

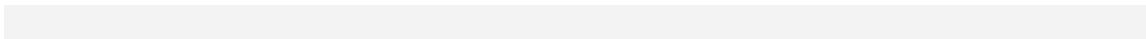
La nueva técnica transvaginal es fácil de realizar; sin embargo, se observó que este examen ecográfico podría ser doloroso en aquellas pacientes que tenían el pesario firmemente adherido a la pared

posterior vaginal. Sólo en un caso no se pudo realizar la medición de la longitud cervical debido al malestar de la paciente.

Los resultados de este **estudio 2** deberían mantenerse dentro del contexto de las siguientes limitaciones. Este es el primer estudio que compara la medición de la longitud cervical en gestantes portadoras de pesario mediante dos métodos previamente publicados (transperineal y transvaginal clásica) y una nueva técnica que se describe (transvaginal nueva). Debido al tamaño muestral del estudio, se requieren nuevos estudios que confirmen de manera independiente estos resultados.

Existe un grupo de muy alto riesgo de PP espontáneo, que incluyen las gestantes asintomáticas con gestación única con antecedente de PP y cérvix corto en la gestación actual. Para este grupo concreto se han publicado recientemente tres intervenciones eficaces: Progesterona (*Romero R et al., 2012*), cerclaje (*Alfirevic Z et al., 2011*) y pesario cervical (*Goya M et al., 2012*). Tras analizar los tres protocolos de manejo diferentes, no se observaron diferencias en la reducción de la tasa de PP ni en la morbilidad de las tres ramas. Por ello, la recomendación actual es proponer a la paciente la opción de la que mayor experiencia disponga su médico, ya que se necesitan nuevos estudios prospectivos aleatorizados comparando estas tres estrategias en este grupo de pacientes, para así establecer la mejor herramienta. Sin embargo, de las tres opciones, el pesario cervical se consolida como la intervención más económica (más barato que la progesterona

cuyo coste durante la gestación asciende a 200 euros; y más barato que el ingreso para un cerclaje cervical que oscila entre los 500 y 600 euros) y la menos invasiva (no es un fármaco como la progesterona, no es una intervención quirúrgica como el cerclaje) de las tres estudiadas.



CONCLUSIONES

1. El pesario cervical es un método barato, seguro y eficaz para la prevención del PP en una población adecuadamente seleccionada en riesgo mediante la medición de la longitud cervical en la ecografía del segundo trimestre.
2. En las pacientes portadoras de pesario cervical, se describe tras el estudio 2 una nueva técnica para la visualización total de canal cervical y la medición de la longitud cervical.
3. La nueva técnica descrita podría ser útil para la monitorización de la longitud cervical durante la gestación en pacientes portadoras de pesario cervical y podría proporcionar alguna aproximación de los cambios que ocurren en la anatomía cervical que resulta del uso de este dispositivo.
4. En el grupo de pacientes con antecedente de PP espontáneo y un cérvix corto en la gestación actual, existe tres protocolos de manejo que han demostrado una reducción en la tasa de PP a las 34 semanas, como son el cerclaje, la progesterona y el pesario cervical. Aunque no se observaron diferencias entre los tres grupos, el pesario se consolida como la alternativa más económica y menos invasiva.
5. Son necesarios nuevos EC prospectivos y aleatorizados en este último grupo de pacientes para determinar cuál es la intervención a recomendar salvando los sesgos de comparación que se produce por las diferencias entre los tres grupos.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

Abdel-Aleem H, Shaaban O, Abdel-Aleem M. Pesario cervical para la prevención del parto prematuro. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 9. Art. No.: CD007873. DOI: 10.1002/14651858.

Aidoo M, McElroy PD, Kolczak MS, et al. Tumor necrosis factor-alpha promoter variant 2 (TNF2) is associated with pre-term delivery, infant mortality, and malaria morbidity in western Kenya: Asembo Bay Cohort Project IX. Genet Epidemiol 2001; 21:201.

Alfirevic Z, Stampalija T, Roberts D, Jorgensen AL. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2. CD008991

Almarino CV, Seligman NS, Dysart KC, et al. Risk factors for preterm birth among opiate addicted gravid women in a methadone treatment program. Am J Obstet Gynecol 2009; 201:326.e1.

Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, et al. Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. Am J Obstet Gynecol. 2001;185:1106-1112.

Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, van Geijn HP; Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:907-10

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, Society for Maternal-Fetal Medicine, ACOG Joint Editorial Committee. ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104:869.

Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, et al. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 643.

Anderson HF. Transabdominal and transvaginal ultrasonography of the uterine cervix during pregnancy. *J Clin Ultrasound* 1991; 19: 77-83.

Anderson HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 859-67.

Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, et al. The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary chlamydia

infection with subsequent spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2000; 183:662.

Anum EA, Springel EH, Shriver MD, Strauss JF 3rd. Genetic contributions to disparities in preterm birth. Pediatr Res. 2009;65:1.

Arabin B, Halbesma JR, Vork F, Hübener M, van Eyck J. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with sonographically detected short cervix? J Perinat Med 2003; 31: 122-133.

Arcuri F, Toti P, Buchwalder L, Casciaro A, Cintonino M, Schatz F et al. Mechanisms of leukocyte accumulation and activation in chorioamnionitis: interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha enhance colony stimulating factor 2 expression in term decidua. Reprod Sci. 2009;16:453.

Barakat R, Stirling JR, Lucia A. Does exercise training during pregnancy affect gestational age? A randomised controlled trial. Br J Sports Med 2008; 42:674.

Basso O, Olsen J, Christensen K. Low birthweight and prematurity in relation to paternal factors: a study of recurrence. Int J Epidemiol 1999; 28:695.

Berghella V, Klebanoff M, McPherson C, et al. Sexual intercourse association with asymptomatic bacterial vaginosis and Trichomonas

vaginalis treatment in relationship to preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1277.

Berghella V, Odibo AO, Tolosa JE. Cerclage for prevention of preterm birth in women with a short cervix found on transvaginal ultrasound: A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:1311-1317.

Berghella V, Odibo AO, To MS, et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol*. 2005;106:181-189.

Bhattacharya S, Raja EA, Mirazo ER, et al. Inherited predisposition to spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2010; 115:1125.

Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379:2162.

Births: Preliminary data for 2010.

http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr60/nvsr60_02.pdf

(Accessed on May 11, 2012).

Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2001; 98:379.

Bloomfield FH, Oliver MH, Hawkins P, et al. Periconceptual undernutrition in sheep accelerates maturation of the fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in late gestation. *Endocrinology* 2004; 145:4278.

Boggess KA, Moss K, Murtha A, et al. Antepartum vaginal bleeding, fetal exposure to oral pathogens, and risk for preterm birth at <35 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:954.

Bowie JD, Andreotti RF, Rosenberg ER. Sonographic appearance of the uterine cervix in pregnancy: the vertical cervix. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 140: 737-40.

Boyd HA, Poulsen G, Wohlfahrt J, et al. Maternal contributions to preterm delivery. *Am J Epidemiol* 2009; 170:1358.

Buhimschi IA, Christner R, Buhimschi CS. Proteomic biomarker analysis of amniotic fluid for identification of intra-amniotic inflammation. *BJOG*. 2005;112:173.

Buhimschi CS, Turan OM, Funai EF, Azpurua H, Bahtiyar MO, Turan S, et al. Fetal adrenal gland volume and cortisol/dehydroepiandrosterone sulfate ratio in inflammation-associated preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2008;111:715.

Buhimschi CS, Schatz F, Krikun G, Buhimschi IA, Lockwood CJ. Novel insights into molecular mechanisms of abruption-induced preterm birth. *Expert Rev Mol Med*. 2010;12:e35.

Buhimschi IA, Zhao G, Rosenberg VA, Abdel-Razeq S, Thung S, Buhimschi CS. Multidimensional proteomics analysis of amniotic fluid to provide insight into the mechanisms of idiopathic preterm birth. *PLoS One*. 2008;3(4):e2049.

Luis Cabero Roura. Parto pretérmino. Capítulo 11 L. Cabero Roura.E. Cabrillo Rodríguez. EDITORIAL PANAMERICANA SEPTIEMBRE 2004.

Carey JC, Blackwelder WC, Nugent RP, et al. Antepartum cultures for *Ureaplasma urealyticum* are not useful in predicting pregnancy outcome. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:728.

Carey JC, Klebanoff MA. Is a change in the vaginal flora associated with an increased risk of preterm birth? *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192: 1341-1346.

Celik E, To M, Gajewska, Smith GCS, Nicolaides KH. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 549-554.

Chakravorty A, Mesiano S, Jaffe RB. Corticotropin-releasing hormone stimulates P450 17alpha-hydroxylase/17,20-lyase in human fetal adrenal cells via protein kinase C. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3732.

Challis JR, Hooper S. Birth: outcome of a positive cascade. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1989;3:781.

Challis JR, Lye SJ, Gibb W, Whittle W, Patel F, Alfaidy N. Understanding preterm labor. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;943:225.

Chen MJ, Grobman WA, Gollan JK, Borders AE. The use of psychosocial stress scales in preterm birth research. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:402.

Cicero S, Skentou CA, Souka A, To MS, Nikolaides KH. Cervical length at 22-24 weeks of gestation: comparison of transvaginal and transperineal-translabial ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 335-340.

Colton T, Kayne HL, Zhang Y, Heeren T. A metaanalysis of home uterine activity monitoring. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173: 1499-505.

Conde-Agudelo A, Papageorghiou AT, Kennedy SH, Villar J. Novel biomarkers for the prediction of the spontaneous preterm birth phenotype: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2011; 118:1042.

Cotch MF, Pastorek JG 2nd, Nugent RP, et al. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Sex Transm Dis* 1997; 24:353.

Crispi F, Llorba E, Pedrero E, et al. Gestational age-dependent normal values of ultrasonographic measurement of cervical length in the Spanish population. *Prog Obstet Gynecol* 2004; 47: 264-71.

Cross RG. Treatment of habitual abortion due to cervical incompetence. *Lancet* 1959; 2: 127.

Dickinson JE, Godfrey M, Legge M, Evans SF. A validation study of home uterine activity monitoring technology in Western Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1997; 37: 39-44.

Dietz PM, Callaghan WM, Cogswell ME, et al. Combined effects of prepregnancy body mass index and weight gain during pregnancy on the risk of preterm delivery. *Epidemiology* 2006; 17:170.

DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, Kusanovic JP, Bik EM, Gotsch F, Kim CJ, Erez O, Edwin S, Relman DA. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLoS One*. 2008;3(8):e3056.

Dole N, Savitz DA, Hertz-Picciotto I, Siega-Riz AM, McMahon MJ, Buekens P. Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol.* 2003; 157:14.

Domin CM, Smith EJ, Terplan M. Transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm birth: a systematic review with meta-analysis. *Ultrasound Q* 2010; 26: 241-48.

Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, Van den Bosch T, Riphagen I, Van Lierde S. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG.* 2009;116:1315.

Draper ES, Manktelow B, Field DJ, James D. Prediction of survival for preterm births by weight and gestational age: retrospective population based study. *BMJ* 1999; 319: 1093-97.

Dulay AT, Buhimschi CS, Zhao G, Oliver EA, Mbele A, Jing S, Buhimschi IA. Soluble TLR2 is present in human amniotic fluid and modulates the intraamniotic inflammatory response to infection. *J Immunol.* 2009;182:7244-53.

Ekwo EE, Gosselink CA, Moawad A. Unfavorable outcome in penultimate pregnancy and premature rupture of membranes in successive pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 80:166.

Elovitz MA, Baron J, Phillippe M. The role of thrombin in preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:1059.

Esplin MS, O'Brien E, Fraser A, et al. Estimating recurrence of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2008; 112:516.

Facco FL, Nash K, Grobman WA. Are women who have had a preterm twin delivery at greater risk of preterm birth in a subsequent singleton pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:253.e1.

Faro S. Screening for bacterial vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998; 6:235.

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: 419-424.

Fonseca E, 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: 462-469.

Fortunato SJ, Menon RP, Swan KF, Menon R. Inflammatory cytokine (interleukins 1, 6 and 8 and tumor necrosis factor-alpha) release from cultured human fetal membranes in response to endotoxic

lipopolysaccharide mirrors amniotic fluid concentrations. Am J Obstet Gynecol. 1996;174:1855.

Foster F, During R, Schwarzlus G. Therapy of cervix insufficiency-cerclage or support pessary? Zentralbl Gynaekol 1986; 108: 230-236.

Gargano JW, Holzman CB, Senagore PK, Reuss ML, Pathak DR, Friderici KH et al. Polymorphisms in thrombophilia and renin-angiotensin system pathways, preterm delivery, and evidence of placental hemorrhage. Am J Obstet Gynecol. 2009;201(3):317.e1.

Genc MR, Witkin SS, Delaney ML, et al. A disproportionate increase in IL-1beta over IL-1ra in the cervicovaginal secretions of pregnant women with altered vaginal microflora correlates with preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:1191.

Genc MR, Onderdonk AB, Vardhana S, et al. Polymorphism in intron 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene, local midtrimester cytokine response to vaginal flora, and subsequent preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2004; 191:1324.

Genc MR, Onderdonk A. Endogenous bacterial flora in pregnant women and the influence of maternal genetic variation. BJOG 2011; 118:154.

Ghidini A, Salafia CM. Gender differences of placental dysfunction in severe prematurity. BJOG 2005; 112:140.

Gibb W. The role of prostaglandins in human parturition. *Ann Med.* 1998;30(3):235.

Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1515.

Goffinet F. Primary predictors of preterm labour. *BJOG.* 2005; 112: 38-47.

Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen OM, et al. The Alabama Preterm Birth Study:intrauterine infection and placental histologic findings in preterm births of males and females less than 32 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1533.

Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008 5;37:75-84.

González González NL, Medina V, Martínez-Pérez Mendaña J. Base de Datos Perinatales Nacionales del año 2002. *Prog Obstet Ginecol* 2004; 47: 561-567.

González González NL, Medina V, Jiménez A, Gómez Arias J, Ruano A, Perales A, Pérez-Mendaña JM, Melchor J. Base de Datos Perinatales Nacionales 2004. *Prog Obstet Ginecol* 2006; 49: 645-655.

Grammatopoulos DK, Hillhouse EW. Role of corticotropin-releasing hormone in onset of labour. *Lancet*. 1999;354(9189):1546.

Gravett MG, Novy MJ, Rosenfeld RG, Reddy AP, Jacob T, Turner M, et al. Diagnosis of intra-amniotic infection by proteomic profiling and identification of novel biomarkers. *JAMA*. 2004;292(4):462.

Han YW, Redline RW, Li M, et al. *Fusobacterium nucleatum* induces premature and term stillbirths in pregnant mice: implication of oral bacteria in preterm birth. *Infect Immun* 2004; 72:2272.

Han YW, Shen T, Chung P, Buhimschi IA, Buhimschi CS. Uncultivated bacteria as etiologic agents of intra-amniotic inflammation leading to preterm birth. *J Clin Microbiol*. 2009;47(1):38-47.

Han Z, Mulla S, Beyene J, et al. Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *Int J Epidemiol* 2011; 40:65.

Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, Knox GE, Polk BF. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(1 Pt 1):130.

Harlow BL, Frigoletto FD, Cramer DW, et al. Determinants of preterm delivery in low-risk pregnancies. The RADIUS Study Group. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:441.

Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, Vijayaraghavan J et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38:18-31.

Hegeman MA, Bekedam DJ, Bloemenkamp KW, et al. Pessaries in multiple pregnancy as a prevention of preterm birth: the ProTwin Trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9: 44.

Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ, Wilcox AJ. Standing at work and preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:198.

Hitti J, Nugent R, Boutain D, Gardella C, Hillier SL, Eschenbach DA. Racial disparity in risk of preterm birth associated with lower genital tract infection. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21:330.

Hernandez-Andrade E, Romero R, Ahn H, et al. Transabdominal evaluation of uterine cervical length during pregnancy fails to identify a substantial number of women with a short cervix. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012.

Hodnett ED, Fredericks S. Support during pregnancy for women at increased risk of low birthweight babies. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD000198.

Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervical fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ* 2002; 325: 301.

Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, Gupta JK, Kleijnen J. Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 305- 322.

Honest H, Bachmann LM, Ngai C, et al. The accuracy of maternal anthropometry measurements as predictor for spontaneous preterm birth- a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 119:11.

Honest H, Forbes CA, Durée KH, et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1-627.

Iams JD, Johnson FF, Parker M. A prospective evaluation of the signs and symptoms of preterm labor. *Obstet Gynecol*. 1994; 84: 227-30.

Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al, and the National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996; **334**: 567-72.

Iams JD, Newman RB, Thom EA, Goldenberg RL, Mueller-Heubach E, Moawad A et al. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med*. 2002; 346: 250-255.

Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*. 2008; 371: 164-75.

Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2009;114:504.

Jones SA, Challis JR. Effects of corticotropin-releasing hormone and adrenocorticotropin on prostaglandin output by human placenta and fetal membranes. *Gynecol Obstet Invest*. 1990;29:165.

Juhl M, Andersen PK, Olsen J, et al. Physical exercise during pregnancy and the risk of preterm birth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol* 2008; 167:859.

Kelly R, Holzman C, Senagore P, Wang J, Tian Y, Rahbar MH, Chung H. Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *Am J Epidemiol.* 2009;170: 148.

Kiefer DG, Vintzileos AM. The utility of fetal fibronectin in the prediction and prevention of spontaneous preterm birth. *Rev Obstet Gynecol* 2008; 1: 106-112.

Kiely JL. What is the population-based risk of preterm birth among twins and other multiples? *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41:3.

Kistka ZA, DeFranco EA, Ligthart L, et al. Heritability of parturition timing: an extended twin design analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:43.e1.

Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, et al. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 2001; 345:487.

Klein LL, Gibbs RS. Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection associated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1493.

Koppe JG, Verloove-Vanhorick PSP, Ilsen A. Long-term outcome. In: Kurjak A, ed. *Textbook of perinatal medicine*, 1st edn. Nashville, TN: Parthenon Publishing, 1998: 1362-74.

Korebrits C, Ramirez MM, Watson L, Brinkman E, Bocking AD, Challis JR. Maternal corticotropin-releasing hormone is increased with impending preterm birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1585.

Kramer MS, McLean FH, Eason EL, Usher RH. Maternal nutrition and spontaneous preterm birth. *Am J Epidemiol.* 1992;136:574.

Kramer MS. Isocaloric balanced protein supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD000118.

Kramer MS, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD000032.

Kramer MS, Lydon J, Séguin L, et al. Stress pathways to spontaneous preterm birth: the role of stressors, psychological distress, and stress hormones. *Am J Epidemiol* 2009; 169:1319.

Kyrklund-Blomberg NB, Cnattingius S. Preterm birth and maternal smoking: risks related to gestational age and onset of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1051.

Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, et al. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010; 10 Suppl 1:S1.

Lawson CC, Whelan EA, Hibert EN, et al. Occupational factors and risk of preterm birth in nurses. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:51.e1.

Lazar P, Gueguen S: Multicentred controlled trial of cervical cerclage in women at moderate risk of preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91:731-735.

Lei H, Furth EE, Kalluri R, Chiou T, Tilly KI, Tilly JL, Elkon KB, Jeffrey JJ, Strauss JF 3rd. A program of cell death and extracellular matrix degradation is activated in the amnion before the onset of labor. *J Clin Invest*. 1996;98:1971.

Li D, Liu L, Odouli R. Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2009;24:146.

Lipkind HS, Curry AE, Huynh M, Thorpe LE, Matte T. Birth outcomes among offspring of women exposed to the September 11, 2001, terrorist attacks. *Obstet Gynecol*. 2010;116:917-25.

Lockwood CJ, Radunovic N, Nastic D, Petkovic S, Aigner S, Berkowitz GS. Corticotropin-releasing hormone and related pituitary-adrenal axis hormones in fetal and maternal blood during the second half of pregnancy. *J Perinat Med*. 1996;24:243.

Lockwood CJ, Toti P, Arcuri F, Paidas M, Buchwalder L, Krikun G, Schatz F. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: thrombin-enhanced interleukin-8 expression in term decidua. *Am J Pathol.* 2005;167:1443.

Lockwood CJ, Murk W, Kayisli UA, Buchwalder LF, Huang ST, Funai EF, et al. Progestin and thrombin regulate tissue factor expression in human term decidual cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):2164-70.

Lockwood CJ, Murk WK, Kayisli UA, Buchwalder LF, Huang SJ, Arcuri F, Li M, Gopinath A, Schatz F. Regulation of interleukin-6 expression in human decidual cells and its potential role in chorioamnionitis. *Am J Pathol.* 2010;177:1755-64.

Lu MC, Chen B. Racial and ethnic disparities in preterm birth: the role of stressful life events. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:691.

Luki N, Lebel P, Boucher M, et al. Comparison of polymerase chain reaction assay with culture for detection of genital mycoplasmas in perinatal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:255.

Luke B, Mamelle N, Keith L, et al. The association between occupational factors and preterm birth: a United States nurses' study. Research Committee of the Association of Women's Health, Obstetric, and Neonatal Nurses. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:849.

Lykke JA, Paidas MJ, Langhoff-Roos J. Recurring complications in second pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2009;113:1217.

Lynch AM, Gibbs RS, Murphy JR, Byers T, Neville MC, Giclas PC, Salmon JE, Van Hecke TM, Holers VM. Complement activation fragment Bb in early pregnancy and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:354.e1.

Mackenzie AP, Schatz F, Krikun G, Funai EF, Kadner S, Lockwood CJ. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: Thrombin enhanced decidual matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) expression. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1996.

Macones GA, Parry S, Elkousy M, Clothier B, Ural SH, Strauss JF 3rd. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:1504.

Madsen G, Zakar T, Ku CY, Sanborn BM, Smith R, Mesiano S. Prostaglandins differentially modulate progesterone receptor-A and -B expression in human myometrial cells: evidence for prostaglandin-induced functional progesterone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1010.

Mamelle N, Laumon B, Lazar P. Prematurity and occupational activity during pregnancy. *Am J Epidemiol* 1984; 119:309.

Mancuso MS, Figueroa D, Szychowski JM, et al. Midtrimester bacterial vaginosis and cervical length in women at risk for preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:342.e1.

Manuck TA, Lai Y, Meis PJ, et al. Admixture mapping to identify spontaneous preterm birth susceptibility loci in African Americans. *Obstet Gynecol* 2011; 117:1078.

Majzoub JA, McGregor JA, Lockwood CJ, Smith R, Taggart MS, Schulkin J. A central theory of preterm and term labor: putative role for corticotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180 (1 Pt 3):S232.

Martin, DH, Eschenbach, DA, Cotch, MF, et al. Double-blind placebo-controlled treatment trial of *Chlamydia trachomatis* endocervical infections in pregnant women. *Inf Dis Obstet Gynecol* 1997; 5:10.

Mass SB, Brennan JP, Silverman N, van Hoesen KH. Association between a shift in vaginal flora on Papanicolaou smear and acute chorioamnionitis and preterm delivery. *Diagn Cytopathol* 1999; 21:7.

McDonald AD. The 'retrait préventif': an evaluation. *Can J Public Health* 101. 1994; 85:136.

McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD000262.

McDonald SD, Han Z, Mulla S, et al. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2010; 341:c3428.

McGregor JA, Lawellin D, Franco-Buff A, Todd JK, Makowski EL. Protease production by microorganisms associated with reproductive tract infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154:109.

McGregor JA, Jackson GM, Lachelin GC, Goodwin TM, Artal R, Hastings C, Dullien V. Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:1337.

McGregor MD, French JD, Jones W, Milligan K, McKinney PJ, Patterson E, et al. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: Results of a prospective controlled evaluation. *N Engl J Med* 1995; 333: 26-31.

McLean M, Bisits A, Davies J, Walters W, Hackshaw A, De Voss K, Smith R. Predicting risk of preterm delivery by second-trimester measurement of maternal plasma corticotropin-releasing hormone and alpha-fetoprotein concentrations. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181: 207.

McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:576.e1.

Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*. 2010 Mar;140:771-6.

Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales I. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:590.

Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B, et al. The preterm prediction study: significance of vaginal infections. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1231.

Menon R, Pearce B, Velez DR, Merialdi M, Williams SM, Fortunato SJ, Thorsen P. Racial disparity in pathophysiologic pathways of preterm birth based on genetic variants. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7:62.

Menon R, Velez DR, Morgan N, Lombardi SJ, Fortunato SJ, Williams SM. Genetic regulation of amniotic fluid TNF-alpha and soluble TNF receptor concentrations affected by race and preterm birth. *Hum Genet*. 2008; 124:243-53.

Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, et al, and the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units

Network. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **181**: 1216-21.

Mercer B, Milluzzi C, Collin M. Periviable birth at 20 to 26 weeks of gestation: proximate causes, previous obstetric history and recurrence risk. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1175.

MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomized trial of cervical cerclage. *Br J Obstet Gynecol*. 1993;100:516-523.

Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med* 2010; 362:529.

Murphy CC, Schei B, Myhr TL, Du Mont J. Abuse: a risk factor for low birth weight? A systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2001;164:1567.

Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet* 2012; 379:445.

Nemeth E, Tashima LS, Yu Z, Bryant-Greenwood GD. Fetal membrane distention: I. Differentially expressed genes regulated by acute

distention in amniotic epithelial (WISH) cells. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(1 Pt 1):50.

Newcomer J. Pessaries for the treatment of incompetent cervix and premature delivery. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55: 443-48.

Newman RB, Gill PJ, Wittreich P, Katz M. Maternal perception of prelabor uterine activity. *Obstet Gynecol*. 1986; 68: 765-9.

Newman RB, Goldenberg RL, Moawad AH, et al. Occupational fatigue and preterm premature rupture of membranes. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine, Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:438.

Newnham JP, Shub A, Jobe AH, et al. The effects of intra-amniotic injection of periodontopathic lipopolysaccharides in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:313.

Ney JA, Dooley SL, Keith LG, et al. The prevalence of substance abuse in patients with suspected preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:1562.

Nicholson W, Croughan-Minihane M, Posner S, et al. Preterm delivery in patients admitted with preterm labor: a prediction study. *J Matern Fetal Med* 2001; 10:102.

Norwitz ER, Snegovskikh V, Schatz F, Foyouzi N, Rahman M, Buchwalder L et al. Progesterin inhibits and thrombin stimulates the plasminogen activator/inhibitor system in term decidua stromal cells: implications for parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:382.e1.

Nygren P, Fu R, Freeman M, Bougatsos C, Klebanoff M, Guise JM, U.S. Preventive Services Task Force. Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008;148:220.

Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, et al. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2006; 107:29.

Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, et al. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team. *BJOG* 2000; 107:382.

Olsen SF, Secher NJ. Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study. *BMJ* 2002; 324:447.

Oner C, Schatz F, Kizilay G, Murk W, Buchwalder LF, Kayisli UA, Arici A, Lockwood CJ. Progesterin-inflammatory cytokine interactions affect matrix metalloproteinase-1 and -3 expression in term decidua cells:

implications for treatment of chorioamnionitis-induced preterm delivery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:252.

Onwude JL, Lilford RJ, Hjartardottir H, et al. A randomised double blind placebo controlled trial of fish oil in high risk pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:95.

O'Sullivan CJ, Allen NM, O'Loughlin AJ, Friel AM, Morrison JJ. Thrombin and PAR1-activating peptide: effects on human uterine contractility in vitro. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:1098.

Ou CW, Orsino A, Lye SJ. Expression of connexin-43 and connexin-26 in the rat myometrium during pregnancy and labor is differentially regulated by mechanical and hormonal signals. *Endocrinology.* 1997;138:5398.

Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A, 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.

Pereira L, Cotter A, Gómez R, Berghella V, Prasertcharoensuk W, Rasanen J et al. Expectant management compared with physical examination-indicated cerclage (EM-PEC) in selected women with a dilated cervix at 14(0/7)-25(6/7) weeks: results from the EM-PEC international cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:483.e1-8.

Perkins AV, Eben F, Wolfe CD, Schulte HM, Linton EA. Plasma measurements of corticotrophin-releasing hormone-binding protein in normal and abnormal human pregnancy. *J Endocrinol.* 1993;138:149.

Petraglia F, Coukos G, Volpe A, Genazzani AR, Vale W. Involvement of placental neurohormones in human parturition. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;622:331.

Pierce BT, Pierce LM, Wagner RK, Apodaca CC, Hume RF Jr, Nielsen PE, Calhoun BC. Hypoperfusion causes increased production of interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in the isolated, dually perfused placental cotyledon. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:863.

Podobnik M, Bulic M, Smiljanic N, Bistricki J. Ultrasonography in the detection of cervical incompetency. *J Clin Ultrasound* 1998; 13: 383-91.

Polyzos NP, Polyzos IP, Mauri D, Tzioras S, Tsappi M, Cortinovis I, Casazza G. Effect of periodontal disease treatment during pregnancy on preterm birth incidence: a metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:225.

Propst AM, Hill JA 3rd. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000; 18:341.

Purisch SE, DeFranco EA, Muglia LJ, et al. Preterm birth in pregnancies complicated by major congenital malformations: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:287.e1.

Rafael TJ, Hoffman MK, Leiby BE, Berghella V. Gestational age of previous twin preterm birth as a predictor for subsequent singleton preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:156.e1.

Ramirez G, Grimes RM, Annegers JF, et al. Occupational physical activity and other risk factors for preterm birth among US Army primigravidas. *Am J Public Health* 1990; 80:728.

Ramos GC. Inflammation as an animal development phenomenon. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012: 983203.

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 metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206:124.e1-19.

Rush RW, Isaacs S, McPherson K, et al. A randomised controlled trial of cervical cerclage in women at high risk of spontaneous preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91:724-730.

Rust OA, Atlas RO, Reed J, et al. Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage therapy may not help. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:1098-1105.

Sacco G, Carmagnola D, Abati S, Luglio PF, Ottolenghi L, Villa A et al. Periodontal disease and preterm birth relationship: a review of the literature. *Minerva Stomatol* 2008; 57; 233-250.

Salafia CM, Ghidini A, Lopez-Zeno JA, Pezzullo JC. Uteroplacental pathology and maternal arterial mean blood pressure in spontaneous prematurity. *J Soc Gynecol Investig.* 1998;5:68.

Salafia CM, López-Zeno JA, Sherer DM, Whittington SS, Minior VK, Vintzileos AM. Histologic evidence of old intrauterine bleeding is more frequent in prematurity. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:1065.

Scholl TO, Reilly T. Anemia, iron and pregnancy outcome. *J Nutr* 2000; 130:443S.

Shah PS, Zao J, Knowledge Synthesis Group of Determinants of preterm/LBW births. Induced termination of pregnancy and low birthweight and preterm birth: a systematic review and metaanalyses. *BJOG* 2009; 116:1425.

Shanbhag S, Clark H, Timmaraju V, Bhattacharya S, Cruickshank M. Pregnancy outcome after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2009;114:727.

Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22:423.

Shennan A, Crawshaw S, Briley A, Hawken J, Seed P, Jones G, Poston L. A randomised controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin: the PREMETS Study. *BJOG.* 2006; 113: 65-74.

Siega-Riz AM, Herrmann TS, Savitz DA, Thorp JM. Frequency of eating during pregnancy and its effect on preterm delivery. *Am J Epidemiol* 2001; 153:647.

Sieroszewski P, Jasiński A, Perenc M, Banach R, Oszukowski P. The Arabin pessary for the treatment of threatened mid-trimester miscarriage or premature labour and miscarriage: a case series. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 469-72.

Simhan HN, Caritis SN, Krohn MA, Hillier SL. Elevated vaginal pH and neutrophils are associated strongly with early spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1150.

Simhan HN, Krohn MA. First-trimester cervical inflammatory milieu and subsequent early preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:377.e1.

Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2001;(2):CD000490. Review.

Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD000490.

Smith GC, Wood AM, Pell JP, Dobbie R. Sudden infant death syndrome and complications in other pregnancies. *Lancet* 2005; 366:2107.

Smith R, Mesiano S, Chan EC, Brown S, Jaffe RB. Corticotropin-releasing hormone directly and preferentially stimulates dehydroepiandrosterone sulfate secretion by human fetal adrenal cortical cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:2916.

Sooranna SR, Engineer N, Loudon JA, Terzidou V, Bennett PR, Johnson MR. The mitogen-activated protein kinase dependent expression of prostaglandin H synthase-2 and interleukin-8 messenger ribonucleic acid by myometrial cells: the differential effect of stretch and interleukin-1{beta}. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3517-27.

Spence MR, Williams R, DiGregorio GJ, et al. The relationship between recent cocaine use and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1991; 78:326.

Svensson AC, Sandin S, Cnattingius S, et al. Maternal effects for preterm birth: a genetic epidemiologic study of 630,000 families. *Am J Epidemiol* 2009; 170:1365.

Stamilio DM, Chang JJ, Macones GA. Periodontal disease and preterm birth: do the data have enough teeth to recommend screening and preventive treatment? *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:93.

Stotland NE, Caughey AB, Lahiff M, Abrams B. Weight gain and spontaneous preterm birth: the role of race or ethnicity and previous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1448.

Strobino B, Pantel-Silverman J. Gestational vaginal bleeding and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol*. 1989;129:806.

Thangaratinam S, Tan A, Knox E, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011; 342:d2616.

Tsai HJ, Hong X, Chen J, et al. Role of African ancestry and gene-environment interactions in predicting preterm birth. *Obstet Gynecol* 2011; 118:1081.

Tsoi E, Fuchs IB, Rane S, Geerts L, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in

singleton pregnancies with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 353-356.

To MS, Skentou C, Cicero S, Nicolaides KH. Transvaginal and transabdominal ultrasonography of the uterine cervix at 23 weeks of pregnancy: technical aspects I. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15:292-6.

To MS, Alfirevic Z, Heath VC, et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1849-1853.

To MS, Fonseca EB, Molina FS, Cacho AM, Nicolaides KH. Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1360-65.

To MS, Skentou CA, Royston P, Yu CK, Nicolaides KH. Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 362- 367.

Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449:804-10.

Valkenburg-van den Berg AW, Sprij AJ, Dekker FW, et al. Association between colonization with Group B Streptococcus and preterm delivery: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88:958.

Velez DR, Fortunato S, Thorsen P, et al. Spontaneous preterm birth in African Americans is associated with infection and inflammatory response gene variants. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:209.e1.

Vergnes JN, Sixou M. Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:135.e1.

Villar J, Gülmezoglu AM, de Onis M. Nutritional and antimicrobial interventions to prevent preterm birth: an overview of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53:575.

Villar J, Papageorghiou AT, Knight HE, et al. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:119.

Vrachnis N, Malamitsi-Puchner A, Samoli E, Botsis D, Iliodromiti Z, Baka S et al. Elevated mid-trimester amniotic fluid ADAM-8 concentrations as a potential risk factor for preterm delivery. *J Soc Gynecol Investig*; 2006 Apr;13(3):186-90.

Warren JE, Nelson LM, Stoddard GJ, Esplin MS, Varner MW, Silver RM. Polymorphisms in the promoter region of the interleukin-10 (IL-10)

gene in women with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:372.e1.

Watson-Jones D, Changalucha J, Gumodoka B, et al. Syphilis in pregnancy in Tanzania. I. Impact of maternal syphilis on outcome of pregnancy. *J Infect Dis* 2002; 186:940.

Wei SQ, Fraser W, Luo ZC. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):393.

Weiss G, Goldsmith LT, Sachdev R, et al. Elevated first-trimester serum relaxin concentrations in pregnant women following ovarian stimulation predict prematurity risk and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1993; 82:821.

Werner EF, Han CS, Pettker CM, et al. Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 32-37.

Wilcox AJ, Skjaerven R, Lie RT. Familial patterns of preterm delivery: maternal and fetal contributions. *Am J Epidemiol* 2008; 167:474.

Williams MC, O'Brien WF, Nelson RN, Spellacy WN. Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1094.

WHO, March of Dimes, Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, Save the Children. Born too soon: the global action report on preterm birth

www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/en/

(Accessed on May 04, 2012).

WHO Statistical Information System (WHOSIS). Low birthweight newborns.

www.who.int/whosis/indicators/compendium/2008/2bwn/en/index.html

(Accessed on April 16, 2012).

Xiong X, Buekens P, Fraser WD, et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG* 2006; 113:135.

Yost NP, Owen J, Berghella V, et al. Effect of coitus on recurrent preterm birth. *Obstet Gynecol* 2006; 107:793.

Zeisel SH, Allen LH, Coburn SP, et al. Nutrition: a reservoir for integrative science. *J Nutr* 2001; 131:1319.

Zeitlin J, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Papiernik E. The relationship between intrauterine growth restriction and preterm delivery: an empirical approach using data from a European case-control study. *BJOG*. 2000;107:750.

Zoumakis E, Makrigiannakis A, Margioris AN, Stournaras C, Gravanis A.
Endometrial corticotropin-releasing hormone. Its potential autocrine
and paracrine actions. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;828:84.