



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESI DOCTORAL

USOS DEL PESARI CERVICAL EN GESTACIONS AMB ALT RISC DE PART PREMATUR I CÈRVIX CURT

DOCTORAND: LAIA PRATCORONA i ALICART

DIRECTORS: Dra. MARIA M. GOYA CANINO,
Prof. LLUIS CABERO i ROURA,
Dra. M. ELENA CARRERAS i MORATONAS

TUTOR: Prof. LLUIS CABERO i ROURA

Programa de Doctorat en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia
Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva i Salut Pública

Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona, 2018.

Tesi Doctoral

**USOS DEL PESARI CERVICAL EN GESTACIONS
AMB ALT RISC DE PART PREMATUR I CÈRVIX CURT**

DOCTORAND: LAIA PRATCORONA i ALICART

**DIRECTORS: Dra. MARIA M. GOYA CANINO, Prof. LLUIS CABERO i ROURA,
Dra. M. ELENA CARRERAS i MORATONAS**

TUTOR: Prof. LLUIS CABERO i ROURA

Programa de Doctorat en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia

**Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia
i de Medicina Preventiva i Salut Pública**

Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2018.

Na Maria M. Goya Canino, en Lluís Cabero i Roura i na M. Elena Carreras i Moratonas

CERTIFIQUEN:

Que la tesi doctoral “**USOS DEL PESARI CERVICAL EN GESTACIONS AMB ALT RISC DE PART PREMATUR I CÈRVIX CURT**”, elaborada per na Laia Pratcorona i Alicart i dirigida pels sotasignants, és apta per a ésser defensada davant del Tribunal corresponent, per a optar al títol de Doctor en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia atorgat pel Departament de Pediatria, d’Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva i Salut Pública de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, i per tal que consti als efectes oportuns, signen la present.

Dra. Maria M. Goya Canino

Prof. Lluís Cabero i Roura

Dra. M. Elena Carreras Moratonas

Doctorand, Laia Pratcorona i Alicart

A Barcelona, 15 de setembre de 2018

DIRECTORS DE LA TESI

Dra. Maria M. Goya Canino

Doctora en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia per la Universitat Autònoma de Barcelona.

Professora associada a l'àrea d'Obstetrícia i Ginecologia del Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva i Salut Pública de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Investigadora en Medicina Materna i Fetal de l'àrea d'Obstetrícia, Pediatria i Genètica del Vall d'Hebron Institut de Recerca.

Facultativa especialista en Medicina Materna i Fetal de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron de Barcelona.

Prof. Lluís Cabero i Roura

Doctor en Medicina i Cirurgia i en Ciències i Biologia per la Universitat Autònoma de Barcelona.

Catedràtic Emèrit del Departament d'Obstetrícia i Ginecologia de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Ex-Cap de Servei d'Obstetrícia i Ginecologia de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron de Barcelona.

President de la Societat Espanyola de Ginecologia i Obstetrícia de 1995 a 2003.

Investigador en Medicina Materna i Fetal de l'àrea d'Obstetrícia, Pediatria i Genètica del Vall d'Hebron Institut de Recerca.

Dra. M. Elena Carreras Moratonas

Doctora en Medicina i Cirurgia per la Universitat Autònoma de Barcelona.

Cap de Servei d'Obstetrícia i Ginecologia Reproductiva de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron de Barcelona.

Actual Presidenta de la Societat Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia.

Cap del grup investigador en Medicina Materna i Fetal de l'àrea d'Obstetrícia, Pediatria i Genètica del Vall d'Hebron Institut de Recerca.

Facultativa especialista en Medicina Maternofetal de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron de Barcelona.

*Als meus pares, Carina i Josep,
pel seu amor i suport incondicionals i incombustibles.*

Presentació

La present tesi doctoral s'ha estructurat d'acord amb la Normativa Interna de la Universitat Autònoma de Barcelona per la presentació de tesis doctorals com a compendi de publicacions, aprovada per la Comissió Acadèmica de Medicina del dia 28 de setembre de 2017.

Els treballs que formen part de la memòria d'aquest projecte de tesi doctoral pertanyen a una mateixa línia d'investigació, emmarcada en la prevenció del part prematur en gestants amb cèrvix curt mitjançant la inserció d'un pesari cervical, i en concret en els usos del pesari cervical en aquells subgrups de gestants amb un risc elevat de part prematur ja preexistent.

Els resultats d'aquests treballs han aportat informació rellevant i innovadora en aquest camp. Es recullen dos articles originals publicats en una revista d'elevat factor d'impacte.

Agraïments

El primer de tots els agraïments ha d'ésser, sens dubte, a les pacients participants d'aquests estudis, per dipositar la seva confiança en nosaltres. Elles i els seus nadons són els veritables protagonistes i el motor que ens impulsa a avançar i a millorar cada dia.

A tots els companys de l'Hospital Maternoinfantil de la Vall d'Hebron, que des dels residents fins als caps de servei, passant per infermeria i auxiliars, han estat implicats en diferents aspectes d'aquests treballs i els han fet possibles. Als coautors d'aquests treballs i també als companys dels altres centres participants, per creure en el projecte i sumar-s'hi. Gràcies immenses a tots. Mereix un agraïment especial la Carme Merced, que em va prendre el relleu com a becària en aquest projecte i hi va posar l'ànima, sense les seves aportacions aquests treballs no existirien.

Als directors d'aquesta tesi doctoral, sense la guia dels quals, res d'això hagués estat possible. El Professor Cabero, referent nacional i internacional en el camp de la obstetrícia, ha estat en tot moment assequible i disposat a posar els seus valuosos coneixements al servei d'aquest projecte. Moltes gràcies. La Dra. Elena Carreras, que es va fixar en mi i hi va creure quan jo tot just era resident, i em va brindar la immensa oportunitat de formar part de l'equip d'obstetrícia a la Vall d'Hebron; mai podré agrair prou el que això ha representat en la meua formació com a professional. Fou ella qui va impulsar l'inici de la línia d'investigació amb el pesari cervical i hi ha participat des de l'inici. La Dra. Maria Goya, que ha liderat aquesta línia d'investigació, i ha crescut amb ella, esdevenint en l'actualitat, la persona de referència en l'ús del pesari cervical a nivell internacional. Va ser qui em va proposar iniciar amb ella el treball, i em va animar a incorporar-m'hi com a becària a altes hores de la matinada durant una guàrdia, quan jo era R4. No tinc paraules per descriure l'admiració que desperta en mi la seva incommensurable capacitat de treball, la seva honestat profunda, i el seu cervell prodigiós, però encara més que això, la seva bondat, la seva dedicació a les pacients, la seva autoexigència, la seva integritat i la seva lleialtat. Hem crescut juntes, com a persones, com a dones, com a mares, com a investigadores i com a metges en aquests deu anys d'amistat, treball i descoberta; ha estat un camí costerut a vegades, però sobretot ha estat ple de grandiosos moments d'inspiració i felicitat. Al seu costat, el meu cervell ha vibrat com mai, i això és d'un valor incalculable.

He après coses imprescindibles d'ella, i serà, per sempre, un referent com a professional i com a persona per mi. Gracias, Dra, de todo corazón.

A tots els professors i companys metges que han aportat el seu granet de sorra a la meva formació com a professional, per la seva paciència i dedicació. Vull agrair molt especialment a la Teresa Higuera l'època daurada que vaig viure al servei d'ecografia obstètrica, on vaig ser molt feliç i vaig aprendre moltíssim, d'ecografia, de fisiologia gestacional i fetal, i de professionalitat, coherència, companyerisme i dedicació. A la Marina Folch, la Mayte Avilés i la Inés Calero, per l'amistat i les hores compartides. Sempre recordaré amb afecte aquells temps, gràcies a totes vosaltres.

Al Santi, del VHIR, encarregat de l'estadística, i a la Christine O'Hara, encarregada de la versió anglesa dels articles. Disculpes per les importunacions, canvis d'última hora i sobretot per les presses omnipresents. Gràcies.

Però aquesta tesi no ha estat possible només gràcies a persones del meu entorn professional. Sense l'impuls i la fe granítica que els meus pares han tingut en mi, probablement aquest doctorat no seria realitat. És per això que els dedico aquest treball; d'ells miro de prendre exemple de les coses vertebrals de la vida: a estimar a tomba oberta, a fer costat sense fissures, a no lamentar-me de les contrarietats, a aixecar-me quan he caigut, a rectificar quan m'he equivocat, a lluitar pel que desitjo, a preguntar-me què desitjo. A esforçar-me. A exigir-me. A intentar-ho. A ésser honesta i íntegra. A conèixer-me. Són far i port de sortida i d'arribada. La meva estrella polar. Gràcies, no sé pas si mai seré, com a mare, una ombra del privilegi de pares que heu estat vosaltres.

Al meu germà Roger, que ha compartit amb mi la vida sencera, que sempre hi és i em fa costat, i, éssent tant diferent de mi, m'estima tal i com sóc com ningú. Gràcies.

Al César, que va iniciar el seu viatge al meu costat coincidint amb el començament del projecte, ara fa deu anys, a qui jo, aleshores, vaig assegurar que en un parell d'anys (com a molt!) estaria enllestit. Gràcies per la santa paciència, per la comprensió i per l'amor. Com que s'allargava hem anat avançant feina, així que gràcies també, i sobretot, per la Noa i el Max, les nostres millors publicacions amb diferència. Ells, motor dels meus dies i la nostra felicitat, em redescobreixen el món cada

dia a través del filtre dels seus ulls d'infant, i són l'encarnació perfecta del mètode científic, de l'anhel de saber i de la fascinació pel descobriment. Les seves preguntes inacabables em recorden, a cada instant, que això de la recerca és absolutament atàvic i inherent a l'espècie humana. Les seves hipòtesis i respostes imaginatives i creatives, i, sovint, sorprenentment encertades, em recorden, també a cada instant, que si no trobem les respostes, potser és perquè no són prou lliures d'imaginar-les.

A la Mireia i la Muriel, per cedir la seva imatge per la portada d'aquesta tesi. A la Mireia per ser, sempre, la meva amiga; en aquesta ocasió ha fet aquesta portada, com tantes altres vegades ha fet tantes altres coses. Gràcies!

No vull ni puc acabar sense reivindicar que aquests treballs els hem dut a terme dones joves, en un entorn en el que la recerca és una qüestió gairebé de voluntariat, mal o gens remunerat, realitzat en gran part fora d'hores laborals, i més concretament, a hores intempestives i els caps de setmana. Aquests treballs s'han tirat endavant paral·lelament a les nostres maternitats, amb reunions virtuals i presencials entre canvis de bolquers i nens agafats al pit, entre matrícules i viatges a llars d'infants, escoles i activitats extraescolars, mentre covàvem febres, sonàvem nassos, explicàvem contes i cosíem vetes llargues amb el nom a bates i anoraks. Les trucades de feina han estat interrompudes mil vegades per caigudes, plors i requeriments diversos i variats dels nostres nens i nenes. Ha suposat un esforç ingent per nosaltres i per les nostres famílies sobrecarregar-nos amb la feina que suposa un projecte d'investigació "de més a més". Gràcies pel vostre esforç. Des d'aquesta humil posició faig una crida per posar en valor i dignificar la recerca en aquest país, que es pugui dur a terme en condicions laborals ordinàries, que s'hi dediquin els recursos necessaris, perquè massa sovint sembla una cursa d'entrebancs. És un camí fructífer i de creixement personal, però també de millora per tota la societat, i es mereix que els millors professionals, si ho volen, hi puguin dedicar el millor de si mateixos.

Laia Pratcorona i Alicart

Sabadell, a 15 de setembre de 2018

*Science is not only a discipline of reason but, also,
one of romance and passion.*

Stephen Hawking

SUMARI

Llistat d'abreviacions emprades	23
1a PART: INTRODUCCIÓ. PLANTEJAMENT GENERAL I JUSTIFICACIÓ DE LA TESI	25
1. PART PREMATUR: CONCEPTE I EPIDEMIOLOGIA	27
2. PART PREMATUR: CLASSIFICACIÓ	37
3. PART PREMATUR ESPONTANI: PATOGÈNESI	39
3.1 Mecanismes fisiològics pel manteniment de la gestació i per l'activació del part	41
3.1.1 Fase d'implantació	41
3.1.2 Fase 0 o de quiescència	41
3.1.3 Fase 1 o d'activació	42
3.1.4 Fase 2 o d'estimulació	43
3.1.5 Fase 3 o d'involució	45
3.2 Vies patogèniques en el part prematur espontani	46
3.2.1 Activació de l'eix hipotalàm-hipofisari-adrenal (HHA)	48
3.2.2 Resposta inflamatòria / Infecció	49
3.2.3 Hemorràgia decidua i malaltia vascular	56
3.2.4 Distensió uterina patològica	58
3.2.5 ADN fetal lliure	61
4. CRIBRATGE DEL RISC DE PART PREMATUR	63
4.1 Factors de risc sociodemogràfics	65
4.1.1 Raça i ètnia	65
4.1.2 Altres factors genètics	66
4.1.3 Nivell socioeconòmic	66
4.1.4 Estil de vida	67
4.2 Història mèdica materna	71

4.2.1	Malalties maternes cròniques	71
4.2.2	Malformacions uterines	72
4.3	Història quirúrgica materna	73
4.4	Història reproductiva	73
4.4.1	Història de PP previ	73
4.4.2	Història d'avortaments	75
4.4.3	Interval intergenèsic curt o llarg	76
4.4.4	Infertilitat i tècniques de reproducció assistida	76
4.5	Factors de risc en la gestació actual	76
4.5.1	Anèmia	76
4.5.2	Sagnat vaginal	77
4.5.3	Infecció	77
4.5.4	Gestació múltiple	82
4.5.5	Cèrvix curt	83
4.5.6	Marcadors bioquímics	90
4.5.7	Altres biomarcadors: exosomes	93
4.5.8	Amenaça de part prematur (APP)	95
4.5.9	Factors fetals	96
4.5.10	Factors de risc paterno	96
4.6	Riscos materno a llarg termini	97
4.7	Resum dels principals factors de risc per part prematur	97
4.8	Sistemes d'avaluació del risc de part prematur	99
5.	PREVENCIÓ DEL PART PREMATUR	102
5.1	Estratègies de prevenció secundària del PP	103
5.1.1	Cerclatge cervical	103
5.1.2	Progesterona	106

5.1.3	Pesari cervical	107
5.1.4	Comparativa entre les diferents estratègies de prevenció	125
5.2	Estratègies de prevenció secundària aplicades a les principals poblacions d'alt risc de PP	126
6.	PLANTEJAMENT GENERAL I JUSTIFICACIÓ DE LA TESI	127
2a	PART: HIPÒTESI	131
3a	PART: OBJECTIUS	135
4a	PART: PUBLICACIONS: MÈTODES I RESULTATS	141
1.	Metodologia del projecte d'investigació	143
2.	Treballs realitzats: Publicacions	145
	Estudi 1. "Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins)."	145
	Am J Obstet Gynecol. 2016 Feb;214(2):145-152.	
	Estudi 2. "Cervical pessary to reduce preterm birth before 34 weeks of gestation after an episode of preterm labor and a short cervix: a randomized controlled trial."	155
	Am J Obstet Gynecol. 2018 Jul;219(1):99.e1-99.e16.	
5a	PART: DISCUSSIÓ	173
6a	PART: CONCLUSIONS	195
7a	PART: BIBLIOGRAFIA	199

LLISTAT D'ABREVIACIONS EMPRADES

ACTH	Hormona adrenocorticoidea hipofisaria
APP	Amenaça de Part Prematur
CAPs	Proteïnes associades a la contractilitat
CIN	Neoplasia Intraepitelial Cervical
COX2	Ciclooxygenasa 2
CRH	Hormona alliberadora de corticotropina
DHEA	Dehidroepiandroestediona
DPPNI	Despreniment de placenta normalment insertada
Es	Estrògens
E1	Estrona
E2	Estradiol
E3	Estriol
EUA	Estats Units d'Amèrica
fFN	Fibronectina Fetal
HHA	Hipotàlem-Hipofissari-Adrenal
Idescat	Institut d'Estadística de Catalunya
IL	Interleuquina
INE	Institut Nacional d' Estadística
IMC	Índex de massa corporal
LC	Longitud cervical
MIAC	Invasió microbiològica de la cavitat amniòtica
MLCK	Miosin Lightchain Kinase

MMPs	Metal.loproteïnasses de matriu
OCI/OCE	Orifici cervical intern/extern
OMS/WHO	Organització Mundial de la Salut
OR	Odds Ratio
PAMG-1	Alfa Microglobulina-1
Pg	Progesterona
PG	Prostaglandina
pHGFBP-1	Proteïna fosforil.lada d'unió al factor de creixement similar a la insulina de tipus 1
PP	Part prematur
RCIU	Retard de creixement intrauterí
RCT	Assaig clínic randomitzat
RP	Receptor de Progesterona
RR	Risc relatiu
RPM	Ruptura prematura de membranes
RPMP	Ruptura prematura de membranes preterme
SA	Setmanes d'amenorrea
TNFα	Factor de necrosi tumoral α
TLRs	Receptors toll-like
UE	Unió Europea

**1a
PART**

**INTRODUCCIÓ
PLANTEJAMENT GENERAL
I JUSTIFICACIÓ DE LA TESI**

1. PART PREMATUR: CONCEPTE I EPIDEMIOLOGIA

Per l'Organització Mundial de la Salut (OMS), l'edat de la gestació és un criteri necessari i suficient per definir la prematuritat: serà prematur tot naixement abans de les 37 setmanes d'amenorrea (SA); és a dir, abans dels 259 dies que segueixen al primer dia de l'última menstruació. En funció de l'edat gestacional, els nascuts preterme s'agrupen en tres categories: prematurs extrems (menys de 28 SA), prematurs importants (de 28 a 32 SA) i prematurs moderats o tardans (de 32 a 37 SA). (WHO, 2018). El part prematur (PP) és la principal causa de mort neonatal (defunció els primers 28 dies de vida) i és el responsable del 30-35% de les morts neonatals en tot el món en l'actualitat, provocant més d'un milió de morts cada any (Lawn JEt al., 2012). El risc de mort neonatal disminueix a mesura que incrementa l'edat gestacional al part en una relació no lineal (Figura 1).

Paral·lelament, el PP té conseqüències potencialment greus pel nadó nascut prematur, que presenta una taxa més elevada de morbiditat i de seqüeles a curt (Figura 2) i a llarg termini (Taula 1), inclosos defectes en el neurodesenvolupament (paràlisi cerebral, alteracions de l'aprenentatge o defectes visuals), així com un increment del risc de malaltia crònica a l'edat adulta, que comporta un impacte emocional i econòmic molt elevat tant a nivel familiar com social. Aquests riscos,

talment com la mortalitat, són inversament proporcionals a l'edat gestacional al part. (Lawn JE et al.,2012)

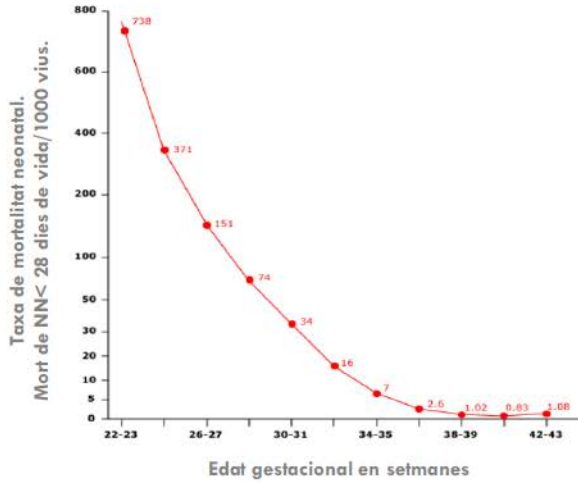


Figura 1. Mortalitat neonatal estratificada per edat gestacional, modificat d'Alexander et al., Pediatrics 2003;111:e61.

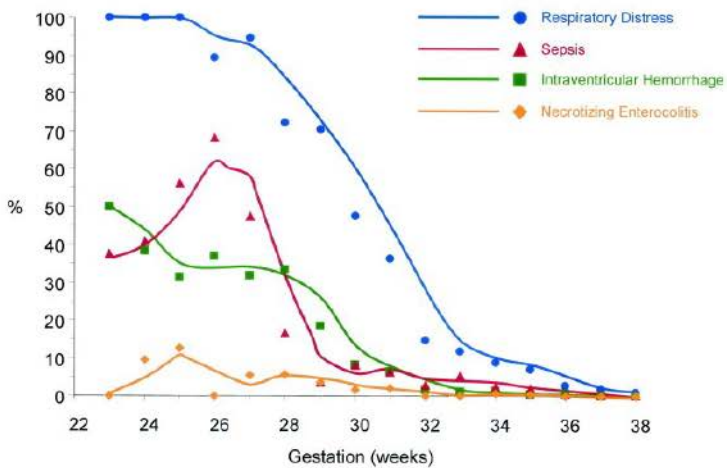


Figura 2. Morbilitat neonatal en funció de l'edat gestacional al part, de Mercer BM Obstet Gynecol 2003;101:178-93.

Resultats a llarg termini		Exemples:	Freqüència en els supervivents:
Efectes físics	Dèficit visual	<ul style="list-style-type: none"> • Ceguesa o gran miopia posteriors a retinopatia de la prematuritat • Gran hipermetropia i miopia 	Entorn 25% dels prematurs extrems afectats També risc en prematurs moderats, sobretot si oxigenoteràpia poc monitoritzada
	Dèficit auditiu		Del 5 al 10% dels prematurs extrems
	Malaltia pulmonar crònica de la prematuritat	<ul style="list-style-type: none"> • Des de capacitat d'exercici reduïda fins a requeriment d'oxigen domiciliari 	Fins un 40% dels prematurs extrems
	Malaltia cardiovascular a llarg termini i altres efectes no comunicats	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensió arterial • Funció pulmonar disminuïda • Augm. taxa d'asma • Creixement limitat infància, guany de pes accelerat a l'adolescència 	Encara pendent de quantificació
Efectes al neurodesenvolupament i el comportament	Desordres lleus del funcionament executiu	<ul style="list-style-type: none"> • Dificultats de l'aprenentatge, dislèxia, assoliment acadèmic disminuït 	
	Retard en el desenvolupament moderat-sever	<ul style="list-style-type: none"> • Dèficit cognitiu moderat-sever • Dèficit motor • Paràlisi cerebral 	En funció de l'edat gestacional Depenent de la qualitat assistencial
	Seqüeles psiquiàtriques/del comportament	<ul style="list-style-type: none"> • Trastorns per dèficit d'atenció i hiperactivitat • Majors taxes d'ansietat/depressió 	
Efectes familiars, econòmics i socials	Impacte a la família Impacte als serveis de salut Intergeneracional	<ul style="list-style-type: none"> • Psicosocial, emocional i econòmic • Cost en salut (agut i de continuïtat) • Risc de PP en la descendència 	Variable en factors de risc mèdics, incapacitat i estatus socio-econòmic

Taula 1. Morbilitat i seqüeles a llarg termini. Modificat de Lawn JE, et al. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. World Health Organization. Geneva, 2012.

No tots els països disposen de dades fiables de la taxa de PP, fet que en dificulta l'anàlisi global, però en dades publicades per la OMS el 2012, s'estima que es produeixen uns 15 milions de naixements prematurs al món (en un rang d'entre 12 i 18 milions), xifra que suposa una taxa global de PP de l'11% (oscil·la entre el 5% d'alguns països europeus i el 18% d'alguns països africans) (Figura 3). D'aquests parts prematurs, segons les mateixes dades, un 84% té lloc entre les 32 i les 36 SA, un 10% entre les 28 i 32 SA, i un 5% té lloc abans de la setmana 28 (Figura 4).

Figure 2: Global burden of preterm birth in 2010

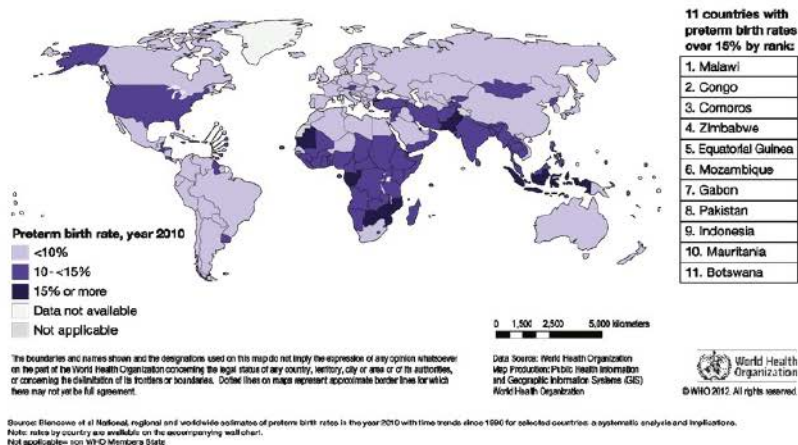


Figura 3. Distribució mundial del part prematur, dades de 2010. Lawn JE, et al. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. World Health Organization. Geneva, 2012.

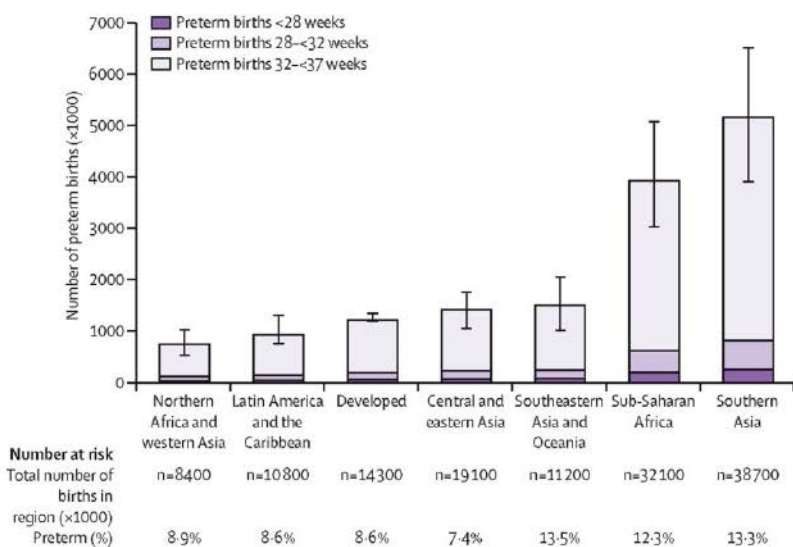


Figura 4. Taxa de PP segons regi3 i edat gestacional, dades de 2010, de Blencowe H, et al., Lancet. 2012;379(9832):2162-72.

En el mateix informe la OMS subratlla que el PP 3s responsable directe del 35% de les 3,1 mili3 de morts neonatals anuals, i la segona causa de mortalitat abans dels 5 anys, despr3s de la pneum3nia. En pr3cticament tots els pa3sos amb rendes altes i mitjanes, el PP 3s la causa principal de mortalitat infantil (Liu et al., 2012). N3ixer prematurament tamb3 incrementa el risc d'un nad3 de morir per altres causes, especialment per infecci3 neonatal (Lawn et al., 2005), estimant-se que el PP 3s un factor de risc present en, pel cap baix, un 50% de totes les morts neonatals (Lawn et al., 2010).

A Espanya, segons dades de l'Instuto Nacional de Estadística (INE), la taxa de part prematur s'ha mantingut estable els últims 20 anys, situant-se entorn el 6,73%, si bé aquestes dades no diferencien entre PP espontani i PP iatrogènic, i es deriven, gairebé exclusivament, de les enquestes emplenades pels propis pares.

Segons les enquestes realitzades per la Secció de Medicina Perinatal de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, s'ha passat d'una taxa de prematuritat del 5,5% el 1986 a un 8,08% l'any 2002, assolint un 9,47% en l'última publicació de la Base de Datos Perinatal Nacional disponible, que ofereix dades de l'any 2004 (*González González NL et al., 2006*), sensiblement superior al 7,13% que publica l'INE pel mateix any. La mortalitat perinatal a Espanya durant l'any 2004 fou del 9,1%, i com a conseqüència, la mortalitat perinatal atribuïble a la prematuritat a Espanya es va situar entorn el 6,3% (*González González NL et al., 2006*). Blencowe, a la seva revisió sistemàtica publicada a la revista Lancet el 2012, situa la taxa de PP a Espanya el 2010 en un 7,4%, mentre l'INE la situa al 6,9%.

A Catalunya, segons dades de l'Insitut d'Estadística de Catalunya (Idescat), l'any 1986 es van registrar un 3,5% de naixements prematurs, que van passar a ser un 5,1% l'any 2002, i un 6,3% el 2016. En canvi, segons dades publicades el novembre de 2017 pel Departament de Salut de la mateixa Generalitat, a l'Informe complet dels Indicadors de

Salut Perinatal a Catalunya, l'any 2016, la taxa de part prematur es va situar en un 7,0% (Jané M et al., 2017).

Malgrat la no uniformització de les dades i registres nacionals i internacionals, s'assumeix que hi ha una tendència global a l'alça de la taxa de PP, sobretot en aquells països on es disposa de registres fiables (Blencowe H et al., 2012). Malgrat això, calen unes certes consideracions metodològiques a aquesta assumpció, éssent la primera que la definició de part prematur pot variar en el temps, i que, per exemple, la disminució del l'edat gestacional considerada el límit de la viabilitat, pot comportar un augment de la taxa de PP global, amb una disminució concomitant de la taxa d'avortaments tardans. Així mateix, una millor i més eficaç recollida de dades perinatals també pot conduir a un augment de la taxa de prematuritat. (Vogel et al., *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018).

L'increment en la taxa del PP en les gestacions úniques des de 1990 ha estat, gairebé exclusivament, a expenses de nadons nascuts "tardanament" prematurs, és a dir, els nascuts entre les 32^oSA i les 36^o SA. Als Estats Units d'Amèrica (EUA), en el període comprès entre el 1990 i el 2006, la taxa de prematuritat tardana en gestacions úniques es va incrementar en un 20,9% (d'un 6,7 a un 8,1%) i ha presentat un lleuger descens progressiu d'aleshores ençà. Aquesta franja de prematurs tardans representa un 84% del total de naixements prematurs en

gestacions úniques, i els compresos entre les 34^o i les 36^o SA un 72%.
(Shapiro-Mendoza et al., 2012)

A Espanya i Catalunya les dades són similars, representant la prematuritat tardana un 88% del total de naixements prematurs (Jané M et al., 2017).

Si parlem de la població de gestacions múltiples, principalment de la de gestacions gemel.lars, en la que s'assumeix una taxa de PP global unes 5-6 vegades superior a la de les gestacions úniques , i de PP abans de les 34 SA del 15% (Iams JD et al., 2008; Vogel et al., 2018), la seva tendència a l'alça els últims anys ha contribuït de manera indubtable a l'increment de la taxa de PP. Les gestacions gemel.lars representen al nostre medi actualment un 5,6% del total de parts, però concentren un 16,5% del total de naixements prematurs (Jané M et al., 2017). Segons dades de l'Idescat, a Catalunya, la contribució a la taxa de PP de les gestacions múltiples ha augmentat progressivament, d'un 5,9% el 1985 a un 17,3% el 2016 (Idescat, Figura 5).

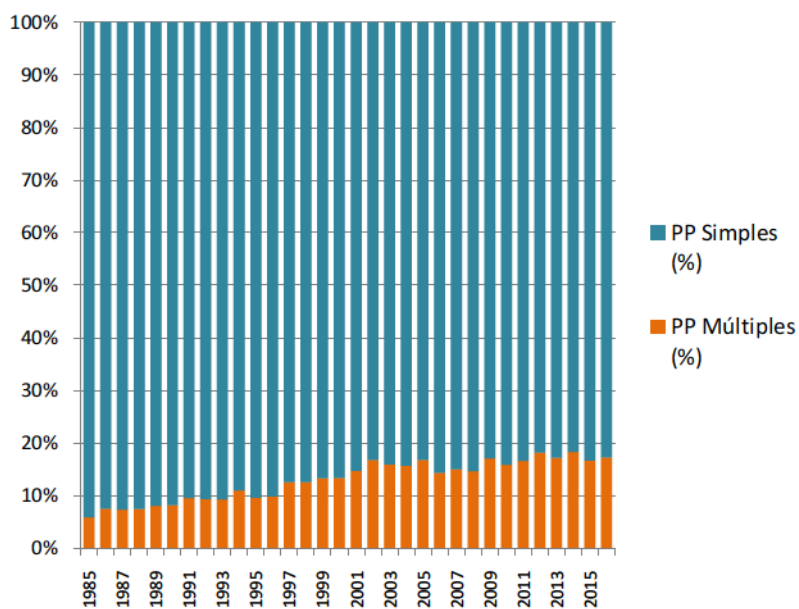


Figura 5. Evolució, en percentatge respecte del total de PP, del PP en gestacions úniques i en gestacions múltiples a Catalunya, de 1985 a 2016. Dades d'Idescat sobre el moviment natural de la població (<http://www.idescat.cat>).

2. PART PREMATUR: CLASSIFICACIÓ

Els diferents tipus de part prematur s'han classificat de maneres diverses. Les categories establertes en funció de l'edat gestacional per la OMS el 2012 són: Prematuritat tardana (34^o a 36^oSA), prematuritat moderada (32^o a 33^oSA), prematuritat severa (28^o a 31^o SA) i prematuritat extrema (abans de les 28 SA). La mateixa OMS estableix la següent classificació en funció del pes en néixer: Pes baix (<2500 g), pes molt baix (<1500 g) i pes extremadament baix (<1000 g).

Una altra classificació important és aquella que discrimina entre el part prematur espontani i l'indicat per causa mèdica. Aproximadament el 70% dels PP ténen lloc de manera espontània (oscil.lant entre un 80% als països de rendes més baixes i un 60% als països de rendes més elevades). D'aquests, un 60% s'inicien amb una amenaça de part prematur (APP) que finalitza en part de manera inevitable i un 40% es produeixen en un context de ruptura prematura de membranes preterme (RPMP). El 30% restant de casos de PP están indicats per causa materna o fetal (arribant al 40% en els països de rendes elevades, i representant un 20% en els de rendes baixes), éssent la preeclàmpsia i els trastorns hipertensius la principal indicació independentment del nivell de renda del país. (Goldenberg RL et al., 2008; Morisaki N et al., 2014)

3. PART PREMATUR ESPONTANI: PATOGÈNESI

És important recordar que el part representa tant sols la culminació d'un seguit de processos fisiològics que s'inicien amb la implantació i que no finalitza fins al retorn post-part de l'úter al seu estat pregestacional (Challis JRG, 2000).L'embaràs i el part es desenvolupen a través d'un seguit de fases ben descrites (Figura 6):

- **Implantació** del blastocist a l'endometri, que es caracteritza per l'invasió trofoblàstica de les artèries espirals maternes, i que permet l'establiment de la placenta.
- **Fase 0 o de quiescència**, que permet l'embrigènesi i el creixement fetal, i es caracteritza pel creixement i la hipertròfia uterines.
- **Fase 1 o d'activació**, quan es produeix una activació miometrial mitjançant processos cel.lulars i bioquímics maternes i fetals que promouen la contractilitat uterina.
- **Fase 2 o d'estimulació**, que es caracteritza per l'aparició de contraccions coordinades i de gran amplitut i que culmina en el naixement.
- **Fase 3 o d'involució**, en la qual l'úter retorna al seu estadi pregestacional.

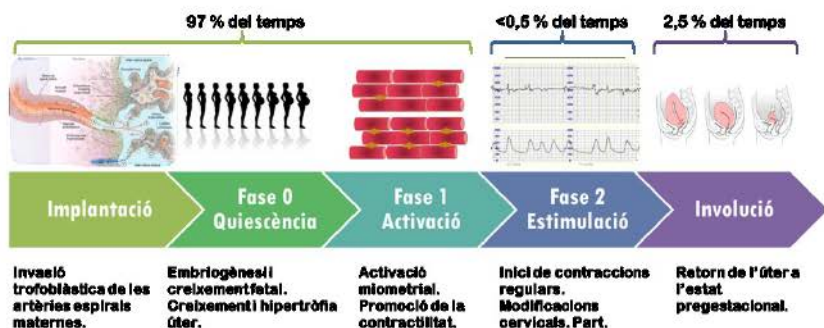


Figura 6. Esquema il·lustratiu de les fases fisiològiques de la gestació i el part, adaptat de Gravett MG et al., *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10 Suppl 1:S2.

La immensa majoria de la gestació transcórrer en quiescència uterina o bé en la fase d'activació, tan sols una fracció inferior al 0.5% del temps de la gestació s'ocupa en la fase d'estimulació o part. Malgrat això, gran part de les intervencions o la recerca s'han centrat en el tractament de l'amenaça de part prematur o successos que ténen lloc intrapart. És imprescindible, però, per una major comprensió de la patogènesi del PP, i un desenvolupament més eficaç d'estratègies de prevenció, que compreguem quins són els processos que manténen l'úter quiescent i quins mecanismes desencadenen la fase d'activació. (Gravett MG et al. 2010)

3.1 MECANISMES FISIOLÒGICS PEL MANTENIMENT DE LA GESTACIÓ I PER L'ACTIVACIÓ DEL PART

Passem a detallar els mecanismes i processos que sabem actualment que actúen en cadascuna de les fases enumerades anteriorment.

3.1.1 Fase d'implantació

El citotrofoblast envaeix el miometri i les artèries espirals maternes. Per tal que això sigui possible és imprescindible un procés immunològic matern, que implica els monòcits NK maternes, i que transforma un entorn proinflamatori en un d'anti-inflamatori.

És conegut que perturbacions en aquest procés s'associen a avortaments de repetició, pèrdues fetals tardanes, i a preeclampsia, una causa important de PP induït. (Soares MJ et al, 2014)

3.1.2 Fase 0 o de quiescència

La majoria de l'embaràs transcórrer en aquesta fase, que es caracteritza per un úter relaxat i quiescent.

En la inhibició de l'activitat uterina intervénen diversos compostos biològics, com són la progesterona (Pg), l'òxid nítric i la relaxina. (*Iliodromiti Z et al., 2012; Di Renzo et al., 2016*)

Les contraccions en aquesta fase són de poca amplitud i poc coordinades, són les anomenades contraccions de Braxton-Hicks, i ténen aquestes característiques per l'absència d'unions gap i de proteïnes associades a la contractilitat (CAPs), que permeten el pas directe cèl.lula a cèl.lula de la senyal elèctrica. (*Gravett MG et al. 2010*)

3.1.3 Fase 1 o d'activació

En aquesta fase augmenta l'expressió de CAPs i de receptors cel.lulars d'oxitocina i prostaglandines (PG), ambdós estimuladors de la contractilitat uterina. (*Smith R et al. 2002*)

L'inici d'aquesta fase d'activació es veu estimulat tant per l'estirament uterí, que indueix l'augment de l'expressió de CAPs i de receptors d'oxitocina, com per la maduració de l'eix hipotàlam-hipofisari-adrenal fetal (HHA) (*Ou CW et al., 1997; Nemeth E et al., 2000*).

3.1.4 Fase 2 o d'estimulació

És en aquesta fase que es produeix la cascada d'esdeveniments que condueixen a una via comuna pel desencadenament del part, que comporta:

- Contraccions regulars i de gran amplitut
- Maduració i escurçament cervical
- Activació de la decidua i la membrana fetal

Els estrògens (Es), de producció placentària, juguen en aquesta fase un rol de coordinació crucial: indueixen un augment de l'expressió de CAPs, com la connexina 43, i dels receptors d'oxitocina i de PG. Indueixen un augment de la síntesi de PG i de miosin lightchain kinase (MLCK) que estimulen les contraccions uterines (*Behrman RE et al., 2007*). Estimulen un canvi de la isoforma del receptor de la Pg PR-B a la isoforma inactiva PR-A, que comporta una absència funcional de Pg, i per tant incrementa la contractilitat miometrial (*Talati et al., 2017*).

Els Es placentaris provenen d'un precursor adrenal fetal que és aromatitzat per l'aromatassa esteroidal placentària. Per tant, els canvis en la Fase 2 depenen d'una activació prèvia de l'eix HHA fetal.

Aquesta activació es produeix per un mecanisme desconegut, però sembla que hi té un paper important la hormona alliberadora de corticotropina (CRH), que és de síntesi predominantment hipotalàmica, però que també s'expressa a les membranes fetals i la placenta (Zoumakis E et al., 1997; Smith R et al., 2002), i que es va alliberant al compartiment materno-fetal de manera exponencialment incremental durant la gestació (McLean M et al, 1999).

La trajectòria de l'augment del CRH s'ha associat a la durada de la gestació, com si es tractés d'un "rellotge de l'embaràs" (Korebrits C et al., 1998).

La síntesi placentària de CRH és estimulada pels glucocorticoides adrenals, i al seu temps estimula la producció fetal de cortisol i andrògens, en un feedback positiu circular que es va amplificant progressivament durant el procés cap a l'activació de l'eix HHA fetal, la biosíntesi d'estrògens i el part (Jones SA et al., 1990).

Els canvis cervicals es caracteritzen per una disminució del contingut total de col·làgen i un augment de la sol·lubilitat del mateix, conjuntament amb un augment de l'activitat col·lagenolítica, fets que comporten una remodelació de l'espai extracel·lular cervical (Word RA et al., 2007).

L'activació de la decídua i la membrana fetal comporten una sèrie de complexos canvis bioquímics i anatòmics que desemboquen en la ruptura de les membranes. Aquesta activació també es produeix

per un mecanisme no conegut, però sabem que hi intervénen enzims de degradació de la matriu extracel·lular (MMP), com les col·lagenases (MMP-1 i MMP-8), gelatinassa B (MMP-9), l'elastassa i la plasmina, que degraden el col·làgen i la fibronectina i provoquen una debilitat de la membrana (Gibb W., 1998; Oner C et al., 2008).

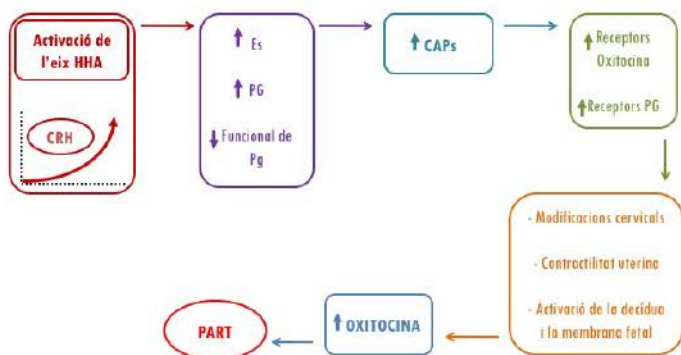


Figura 7. Esquema de l'evolució dels esdeveniments cel·lulars i bioquímics durant la fase 2 o d'estimulació.

3.1.5 Fase 3 o d'involució

Aquesta fase s'inicia al tercer estadi del part i implica la separació placentària i la contracció uterina. La separació placentària té lloc mitjançant una escisió a través del pla de la decidua basal. La contracció uterina és essencial per la prevenció del sagnat dels grans sinus venosos que queden exposats després del deslliurament placentari, i depèn primàriament de l'efecte de l'oxitocina. L'hemorràgia postpart, una anormalitat d'aquesta tercera fase, és una de les causes principals de mortalitat materna a nivell mundial.

3.2 VIES PATOGENIQUES EN EL PART PREMATUR ESPONTANI

El part a terme i el PP comparteixen aquestes vies d'estimulació i activació que condueixen al part, però un estímul patològic pot desencadenar l'estimulació precoç d'una o més d'una d'aquestes vies fisiològiques, especialment en el PP moderat o tardà (>32 SA). Per desencadenar un PP abans de les 32 SA és precís un estímul patològic més important.

Fins fa relativament poc, el PP entre les 22 i les 37 SA s'ha tractat com un sol procés patològic pel qual el tractament podia ser uniforme. Actualment està ben establert que les causes del PP són multifactorials, i varien en funció de l'edat gestacional, de la variabilitat genètica i de factors ambientals (*Gravett MG et al., 2010*).

Els processos primaris que desemboquen en una via final comuna que culmina en un PP espontani es poden agrupar en quatre grans categories (*Lockwood CJ, Kuczynski E, 2001*):

- Activació prematura del eix HHA matern o fetal
- Resposta inflamatoria exagerada/infecció
- Despreniment de placenta (hemorràgia decidua)
- Distensió uterina patològica

Altres factors contribuïdors inclouen la insuficiència cervical, l'hàbit tabàquic i les infeccions sistèmiques. Aquests processos poden, i, de fet,

solen iniciar-se prèviament a la manifestació clínica de l'amenaça de PP (APP) o la Ruptura Prematura de Membranes Preterme (RPMP) (Romero R et al., 2006; Goldenberg RL et al., 2008; Gravett MG et al., 2010).

Si bé és cert que cadascuna d'aquestes vies pot ocasionar un PP a qualsevol punt de la gestació, la infecció i la inflamació predominen com a causa de PP en estadis precoços (24-32 SA), i l'estrès i la sobredistensió uterinas'associen amb PP tardà(32-37 SA). (Taula 2)

Via patogènica	Exemples clínics	Mecanisme	Edat gestacional
Infecció intrauterina o sistèmica	Corioamnionitis	Citoquines proinflamatòries Cascada PG-MMP	PP precoç (24-32SA)
	Infecció tracte genital inferior		
	Infecció sistèmica		
Fenòmens trombòtics útero-placentaris	Trombofilies	Trombina MMP	PP precoç o tardà
Lesió endotelial	Abruptio placentari		
Hemorràgia decidual	Síndromes autoimmunitaris		
Activació de l'eix HHA	Estrès	Activació de l'eix HHA matern/fetal Augm. CRH placentari, estògens. Modulació immunològica	PP tardà
Sobredistensió uterina	Gestació múltiple Polihidramnis / macrosomia	Augm. expressió gap-junctions Augm. síntesi PG Augm. receptors oxitocina/PG	PP tardà

Taula 2. Vies patogèniques que condueixen al PP espontani en relació amb l'edat gestacional, modificat de Gravett MG et al., BMC Pregnancy Childbirth. 2010;10 Suppl 1:S2.

3.2.1 Activació del'eix hipotalàm-hipofisiari-adrenal (HHA)

L'estrès és un element comú que activa un seguit de respostes adaptatives en el compartiment materno-fetal. Des d'aquesta perspectiva, l'activació prematura de l'eix HHA pot iniciar el PP.

Determinats factors estressants materns, incloent la depressió, l'estrès post-traumàtic, la percepció d'estrès o l'angoixa, activen l'eix HHA matern i associen una taxa de PP més elevada en aquestes pacients (*Staneva A et al., 2015*).

L'activació de l'eix HHA fetal es pot produir a conseqüència de l'estrès fetal ocasionat arrel de la vasculopatia útero-placentària, i presenta una correlació amb el PP (*Salafia CM et al., 1998*). El PP espontani abans de les 36 SA s'ha relacionat amb increment del risc de lesió vascular a l'estudi anatomopatològic de la placenta, sagnat, disrupció vascular fetal o absència de conversió fisiològica normal de les artèries uterines (*KellyR et al., 2009*). La preeclampsia severa s'ha associat amb un increment del risc de PP espontani (*Kramer MS et al., 1992*), i el PP espontani en la primera gestació, s'ha associat a un increment del risc de presentar PP, preeclampsia o retard de creixement intrauterí (RCIU) en les gestacions successives, major el risc a menor edat gestacional al PP (*Lykke JA et al., 2009*).

Mentre que en una gestació de curs normal l'activació de l'eix HHA fetal i el desenvolupament de la glàndula suprarenal fetal s'inicien a partir

de la segona meitat de la gestació per un increment fisiològic de la secreció de cortisol i la síntesi de CRH provinent de la placenta (Lockwood CJ et al., 1996; Wadhwa PD et al., 2001), factors estressants materns o fetals indueixen una síntesi precoç de CRH, que desencadena una síntesi precoç de PG (Majzoub JA et al., 1999) i d'Es placentaris (Challis JR et al., 1989), directament augmenta la contractilitat miometrial (Grammatopoulos DK et al., 1999), i, a través d'un mecanisme de feedback positiu, incrementa la síntesi de cortisol suprarrenal matern i fetal, que comporta una reacció amplificadora de tot el procés en estimular la síntesi placentària de CRH (Pretraglia F et al., 1991).

Les PGs sintetitzades a l'amnios, el corion i la decidua per estímul de la CRH (Jones SA et al., 1990), al seu temps estimulen l'alliberament de CRH placentari (Pretraglia F et al., 1991), creant així una segona reacció d'estimulació positiva de la síntesi de CRH (Figura 8).

3.2.2 Resposta inflamatòria / Infecció

La resposta inflamatòria és un procés altament coordinat i complex de protecció de l'organisme (Ramos GC, 2012). En un context d'infecció intraamniòtica la resposta inflamatoria materna que comporta l'expulsió del teixit infectat té un sentit de supervivència i de manteniment de l'aparell reproductiu intacte (Romero R et al., 2014),

i la resposta inflammatòria fetal comporta respostes adaptatives per augmentar les possibilitats de supervivència del fetus, com l'acceleració de la maduració pulmonar fetal (Jobe AH, 2010).

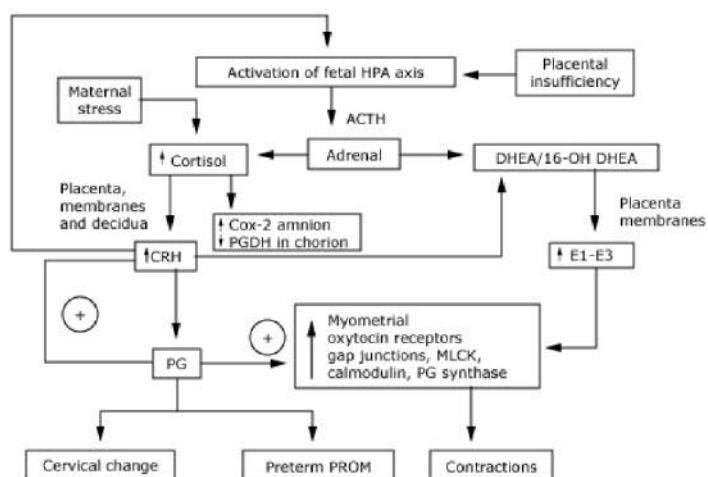


Figura 8. Patogènesi del PP espontani a través de l'activació precoç de l'eix HHA; HPA: hipotàl·lamus-pituitària-adrenal; ACTH: Adrenocorticotropica 16-OH; DHEA: 16-hidroxydehidroepiandrosterona; E1 - E3: estrogen, estradiol, estrone; CRH: Corticotropin releasing hormone; Cox-2: Cyclooxygenase 2; PG: Prostaglandin; MLCK: Myosin light chain kinase; PROM: Premature rupture of membranes; PGDH: Hydroxyprostaglandin dehydrogenase. De Lockwood CJ et al., J Perinat Med. 1996;24:243.

De cada tres PP, un està relacionat amb una infecció intra-amniòtica, la major part de les quals són subclíniques (Romero R et al., 2001). Així doncs, la infecció intrauterina és una de les principals causes de PP (Gomez Ret al., 1997). S'ha demostrat que les pacients que presenten dilatació cervical abans de les 24 SA ténen una alta

incidència d'invasió microbiològica de la cavitat amniòtica (MIAC, en anglès) subclínica (Mays JK et al., 2000; Romero R et al., 1992). Existeix una relació inversament proporcional entre l'edat gestacional al PP i la taxa de MIAC (Watts DH et al., 1992), la taxa d'inflamació intramniòtica (Yoon BH et al., 2001), i la taxa de demostració anatomopatològica de corioamnionitis (Yoon BH et al., 1995). Generalment els microorganismes aïllats al líquid amniòtic són similars als del tracte genital inferior, éssent el més freqüent l'*Ureaplasma urealyticum* (Hassan S et al., 2006), fet que condueix a assumir que la via ascendent des del tracte genital inferior és la més freqüent, però, atès que els microorganismes involucrats en la malaltia periodontal també s'han aïllat en líquid amniòtic, cal també considerar la via hematògena amb pas transplacentari com a possible via (Romero R et al., 2001).

És el procés inflamatori secundari a la invasió microbiològica de l'amnios el que condueix al PP. Els microorganismes i els seus productes són detectats per receptors de reconeixement com els receptors toll-like (TLRs) que indueixen la producció de citokines, com la interleuquina (IL) 8, la IL- β , o el factor de necrosi tumoral α (TNF- α), PG, i proteases, que condueixen a l'activació de la via comuna del part (Romero R et al., 2001; Elovitz MA et al., 2003).

Fins en un 30% de casos de MIAC, el microorganisme s'identifica en sang perifèrica del fetus, generant una reacció inflamatòria fetal.

Això comporta un síndrome multi-orgànic fetal i un risc de complicacions a llarg termini, com la paràlisi cerebral o la malaltia pulmonar crònica, i, per tant, les complicacions a llarg termini dels nadons nascuts prematurs no responen només de la immaduresa, sinó també del procés inflamatori responsable del PP (Gomez R et al., 1998), si bé l'edat gestacional al part segueix éssent el factor més determinant en el resultat perinatal (Rodríguez-Trujillo A et al., 2016; Cobo T et al., 2017).

Una qüestió rellevant és perquè determinats individus presenten una infecció intraamniòtica ascendent mentre que la majoria no ho fa. La resposta podria trobar-se en la relació entre la mucosa del tracte genital inferior i l'entorn microbiològic genital (Romero R et al., 2015). L'absència de lactobacils i l'existència de vaginosis bacteriana s'han associat, ambdues, amb un augment de 2 vegades del risc de PP, i la presència de vaginitis associada a cocs aerobis gram positius a un augment de tres vegades d'aquest risc. Malgrat això, el tractament de la vaginosis bacteriana asimptomàtica no sembla associar-se a una reducció clara del risc de PP en pacients que no presenten altres factors de risc (Nygren P et al., 2008). És conegut que existeix una disparitat racial significativa en la resposta inflamatòria associada al PP, presentant-se en major mesura en les gestants afro-americanes (Hitti J et al., 2007), que presenten amb més freqüència que les gestants i els fetus caucàsics polimorfismes

genètics de la via inflamatòria materna i/o fetal associats al PP (Anum EA et al., 2009; Menon R et al., 2009). Per exemple, aquelles gestants que presenten una vaginosi bacteriana en associació amb un polimorfisme del gen del TNF α ténen un increment significatiu del risc de PP (Macones GA et al., 2004) però la presència aïllada del polimorfisme no ha demostrat associació amb el PP (Jafarzadeh L et al., 2013). Sembla, doncs, que és la interacció entre l'ambient microbiològic i els factors genètics que confereixen susceptibilitat a la infecció i que controlen la resposta inflamatòria la que predisposa al PP (Macones GA et al., 2004).

Les infeccions extrauterines també s'han associat al PP espontani, com la malària, la pielonefritis, la bacetriúria assintomàtica o la pneumònia. De fet, la malària és un factor de risc major pel PP, ja que aproximadament 125 milions de dones queden gestants cada any en àrees endèmiques de malària (Radeva-Petrova D et al., 2014) i s'estima que duplica la taxa de PP (van den Broek NR et al., 2014). En el cas de la bacteriúria assintomàtica, s'ha demostrat tant que la seva presència augmenta la taxa de PP (Sheiner E et al., 2009) com que el seu tractament la disminueix (Smaill F, 2001).

Els últims anys s'han publicat diversos treballs sobre la microbiota vaginal, que suggereixen que durant la gestació aquesta canvia i es fa més estable (Romero R et al., 2014), i que hi pot haver una

associació entre la diversitat en el microbioma vaginal i el PP (Hyman RW et al., 2014), si bé aquesta associació encara és controvertida (Romero R et al., 2014). És especialment rellevant l'aportació feta per Aagaard i cols. el 2014, entre d'altres, desmentint el concepte tradicional que la interfase materno-fetal és estèril, amb la demostració mitjançant tècniques de seqüenciació de la presència de bacteris i virus a la decídua, i establint que aquest microbioma placentari és més similar al bucal que no pas al vaginal (Aagaard K et al., 2014. Figura 9).

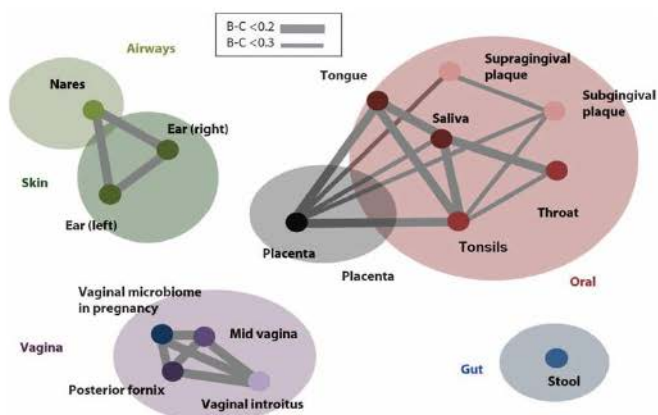


Figura 9. Esquema que il·lustra la similitud entre el microbioma seqüenciat a la placenta i a la cavitat oral, d'Aagaard K et al., *Sci Transl Med.* 2014;6(237):237ra65.

S'obre, doncs, un camp d'investigació prometedora que planteja noves preguntes, i que esperem que en el futur pugui respondre quin és el paper d'un microbioma normal en el manteniment d'una gestació fins al

terme, si l'alteració de la microbiota s'associa al PP i quins són els elements que l'alteren(*Prince AL et al., 2014*).

Alguns estudis recents apunten l'existència de reacció inflamatòria associada a PP en absència de microorganismes demostrables mitjançant cultius convencionals i tècniques moleculars, i atorguen, per tant, un paper a la inflamació intraamniòtica estèril en el PP (*Romero R et al., 2014*). En l'APP amb bossa íntegra, la inflamació intra-amniòtica s'ha descrit com un factor de risc independent pel PP, per una latència menor al part i per una major incidència de resultats perinatals adversos, fins i tot en absència de cultius positius de líquid amniòtic (*Yoon BH et al., 2001; Lee SE et al., 2008; Palacio M et al., 2018*). La inflamació intra-amniòtica és present en casos de MIAC, però és més freqüent que aquesta, i es postulen com a possibles causes altres mecanismes de malaltia en els que la necrosi o l'estrès cel·lular indueixen l'alliberació de mediadors que activen el sistema immunitari (traumatismes, lesions isquèmiques, cristalls d'urat, agressions químiques, etc.) (*Romero R et al., 2014*). Altres etiologies no infeccioses, com la hipoperfusió placentària, també poden incrementar la producció de mediadors pro-inflamatoris (*Pierce BT et al., 2000*). Aquest, juntament amb l'activació precoç de l'eix HHA fetal, podria ser un altre mecanisme per justificar l'augment de la taxa de PP espontani en gestacions amb fetus que presenten RCIU (*Zeitlin J et al., 2000*).

3.2.3 Hemorràgia decidual i malaltia vascular

El sagnat vaginal provinent de l'hemorràgia decidual s'associa a alt risc de PP i RPMP. (Salafia CM et al., 1995). L'hemorràgia decidual (despreniment de placenta) genera una lesió als vasos sanguinis deciduals, i es pot manifestar clínicament a través d'un sagnat vaginal o un hematoma retroplacentari (Buhimschi CS et al., 2010). En un estudi cas-control de 1990 ja es va demostrar que el sagnat vaginal en més d'un trimestre augmenta set vegades el risc de RPMP (Harger JH et al., 1990). L'hemorràgia decidual oculta, en forma de dipòsits d'hemosiderina i la formació d'un hematoma retrocoriònic, és evidenciable en un 38% de casos de PP associat a RPMP i en un 36% de casos de PP amb bossa íntegra, mentre que només es troba en un 0,8% dels parts a terme (Buhimschi CS et al., 2010).

El despreniment de placenta s'acompanya d'un procés inflamatori en absència d'infecció (Buhimschi IA et al., 2008). Alguns estudis proteòmics han proporcionat evidència que les proteases i les cadenes lliures d'hemoglobina poden activar la immunitat innata i crear un mecanisme que reforça la resposta inflamatòria que condueix a la via comuna del part. La trombina generada durant una hemorràgia decidual pot estimular la contractilitat miometrial i degradar la matriu extracel·lular de les membranes coriòniques, predisposant a la seva ruptura (Elovitz MA et al., 2000).

Les gestants amb evidència d'excés de síntesi de trombina presenten un augment del risc de PP(*Hemsworth EM et al., 2016; Schreiber K et al., 2017*).

En una gestació de curs normal, la invasió citotrofoblàstica comporta la transformació de les artèries espirals uterines, encarregades de la perfusió de les vellocitats corials, de vasos de poc diàmetre i alta resistència a vasos de gran cabal i baixa resistència. Aproximadament un 30% de les pacients amb un PP presenten signes de fracàs de la transformació de les artèries espirals (*Kim YM et al., 2003*), un esdeveniment típicament associat a la preeclampsia (*Crispi F et al., 2006*). Un perfil plasmàtic anti-angiogènec anormal al segon trimestre, que s'associa a preeclampsia (*Levine RJ et al., 2004*), també ha estat descrit en pacients que presenten PP amb evidència de lesions vasculars placentàries compatibles amb hipoperfusió (*Lee SE et al., 2015; Chaiworapongsa T et al., 2009*). El tractament profilàctic d'aquestes pacients identificades amb risc de preeclampsia amb aspirina i/o heparina de baix pes molecular en redueix la taxa de PP, probablement per inhibició de la resposta antiinflamatòria (*Rodger MA et al., 2014; van Vliet EO et al., 2017*).

3.2.4 Distensió uterina patològica

La sobredistensió uterina s'ha associat al PP en relació amb la gestació múltiple, el polihidramnis i la macrosomia. En estudis *in vitros* s'ha demostrat que l'estirament miometrial induïx la síntesi de CAPs i Connexina 43 (Ou CW *et al.*, 1997), l'expressió de receptors d'oxitocina (Terzidou V *et al.* 2005), la síntesi de PG (Sooranna SR, *et al.*, 2004), la síntesi de citoquines inflamatòries, com la IL-8 (Loudon JA *et al.*, 2004), així com de colagenassa (Maradny EE *et al.*, 1996), processos que condueixen a l'aparició de contraccions uterines i de modificacions cervicals i, eventualment, de RPMP (Sooranna SR *et al.*, 2005. Figura 10).

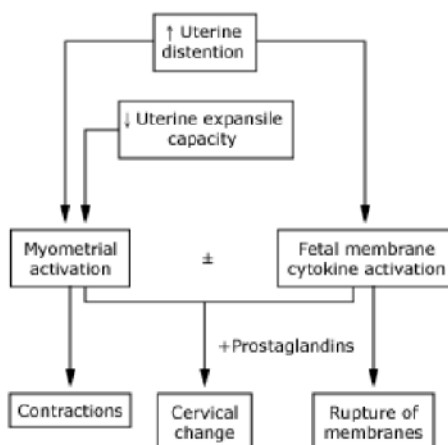


Figura 10. Vies d'activació del part prematur iniciades per una sobredistensió uterina, adaptat de Ou CW *et al.*, *Endocrinology* 1997, 138(12):5398-5407. De Lockwood CJ *et al.*, *J Perinat Med* 1999; 27:5.

Estudis *in vivo* en primats han descrit que la inflació de balons intrauterins és capaç d'estimular la contractilitat miometrial, el PP, i el pols inflamatori caracteritzat per concentracions plasmàtiques maternes de IL- β , TNF α , IL-8 i IL-6 augmentades (Adams Waldorf KMet et al., 2015).

Incompetència cervical: El terme insuficiència o incompetència cervical fa referència a la incapacitat del cèrvix per retenir la gestació en absència dels signes i símptomes que típicament acompanyen el treball de part, com contraccions uterines, o RPMP, en el segon trimestre. L'escurçament cervical al segon trimestre és un predictor de PP, però per si sol no és suficient per diagnosticar una incompetència cervical (Iams JD et al., 1996).

La patogènesi de la incompetència cervical encara, a dia d'avui, no està clarament establerta. S'han descrit factors de risc per la incompetència cervical, com trauma quirúrgic del cèrvix per conització (major risc si es repeteix el procediment o en escisions més àmplies (Jakobsson M et al., 2009), dilatació mecànica del cèrvix durant la finalització de la gestació, o laceracions cervicals obstètriques, si bé les dades entorn aquestes associacions amb la incompetència cervical són inconsistents (Iams JD et al., 1995; Shellhaas CS et al., 1998; Rust OA et al., 2001). Altres etiologies proposades són alteracions müllerianes congènites, dèficits cervicals de

col·làgen i elastina, i exposició intrauterina al dietilestilbestrol. Malgrat això, aquests factors de risc mostren una associació dèbil, i en cap cas són indicació de cerclatge cervical (ACOG, 2014).

El diagnòstic, com la patogènesi, és dubtós, a causa de la manca de troballes objectivables i de criteris diagnòstics clars, i es basa en la història de dilatació cervical indolora després del primer trimestre, amb la consegüent expulsió de la gestació en el segon trimestre, típicament abans de les 24 setmanes, en absència de contraccions uterines o de treball de part, i en absència d'altres possibles causes de PP, com sagnat, infecció o RPMP (ACOG, 2014).

Sembla que poden existir factors genètics i ambientals que predisposen a la incompetència cervical (Warren JE et al., 2009). De fet, malgrat que s'ha descrit una associació clara entre la conització cervical i l'augment de la taxa de PP i RPMP (Zhuang H et al., 2018), en un estudi retrospectiu comparant la taxa de PP entre un grup de pacients amb CIN 3 a les que se'ls realitzava una conització, un altre grup de pacients amb CIN 3 seguint conducta expectant, i un grup control, les pacients afectades de CIN 3 mostraren una major taxa tant de PP com de RPMP respecte del grup

control, independentment del tractament rebut. Aquestes dades suggereixen que els factors de risc immunològics, clínics i/o socials associats al desenvolupament d'un CIN, més que la cirurgia cervical en sí mateixa, poden contribuir a incrementar la taxa de PP en les pacients que han sofert cirurgia cervical (*Shanbhag S et al., 2009*).

3.2.5 ADN fetal lliure

S'ha descrit que un augment d'ADN propi lliure circulant (que té lloc en processos infecciosos, isquèmics, lesions malignes, malalties autoimmunes, en la obesitat i durant la gestació) pot tenir efectes pro-inflamatoris (*Nishimoto S et al., 2016*).

En les gestacions normals, l'ADN fetal lliure circulant en sang materna s'incrementa progressivament durant la gestació (*Birch L et al., 2005*) i desapareix de la circulació materna a les dues hores del deslliurament de la placenta (*Lo YM et al., 1999*). El percentatge d'ADN lliure fetal respecte del total d'ADN lliure en sang materna s'estima del 19 al 26.2% en gestacions normals entre les 10 i les 36 SA (*Herrera CA, et al., 2017*). Les gestacions que presenten complicacions placentàries, com RCIU o preeclampsia, presenten un augment de la fracció d'ADN fetal lliure. (*Contro E et al., 2016*)

Per altra banda, les gestacions múltiples presenten un increment significatiu de la fracció d'ADN fetal lliure, sobretot a partir de les 28 setmanes (Orendi K et al., 2011).

S'ha descrit un augment significatiu de la fracció d'ADN fetal lliure a l'inici del part, tant a terme com prematur, així com que les pacients que presenten un augment d'ADN fetal lliure al segon trimestre presenten un augment de risc de PP, si bé altres estudis mostren resultats controvertits (Phillippe M 2014; van Boeckel SR et al., 2018).

Ell fet que l'augment de l'ADN lliure fetal pugui tenir un paper en el desencadenament del PP, o bé com a senyal secundaria de l'inici del part, tant en gestacions a terme com preterme, encara està per determinar, i sens dubte mereixerà investigació en el futur (Romero R et al., 2014).

4. CRIBRATGE DEL RISC DE PART PREMATUR

Els avenços realitzats els últims anys en l'assistència perinatal i neonatal han permès augmentar la supervivència dels nadons nascuts prematurament. Malgrat això la taxa de prematuritat no ha variat o fins i tot ha augmentat (Goldenberg RL et al., 2008). Per altra banda, la milloria de la supervivència s'associa a una taxa de seqüeles cròniques gens despreciable (Iams JD et al., 2008). És per això que els esforços s'han dirigit, paral·lelament, a la identificació de factors de risc pel PP, amb la intenció d'incidir-hi establint mesures o estratègies de prevenció i disminuir així la taxa de prematuritat.

Són molts els factors de risc epidemiològics i clínics que durant els anys s'han associat al part prematur d'inici espontani, que, recordem, representa aproximadament el 70% del conjunt de parts prematures a nivell mundial (Taula 3).

Factors de risc de part prematur

No tenir parella estable

Baix nivell socio-econòmic

Problemes ocupacionals (bipedestació mantinguda, ús de màquines industrials, exercici físic, estrés emocional o ambiental en relació a la feina o a les condicions de treball)

Esdeveniments adversos personals (divorci, mort d'un familiar, etc) Factors ambientals (temperatures elevades, pol·lució, etc)

Ansietat, Depressió

Cirurgia abdominal durant la gestació

Gestació múltiple

Polihidramnis

Anomalia uterina

Leiomioma uterí

Canvis uterins secundaris al dietilestilbestrol

Història prèvia d'avortaments al segon trimestre

Història de cirurgia cervical

Dilatació o escurçament cervical

Infeccions de transmissió sexual

Pielonefritis, apendicitis, pneumònia

Infecció sistèmica

Bacteriúria

Malaltia periodontal

Placenta prèvia

Despreniment precoç de placenta normalment insertada (DPPNI)

Sagnat vaginal durant la gestació, especialment si es produeix durant més d'un trimestre

Part prematur previ

Consum de tòxics

Hàbit tabàquic

Edat materna (<18 anys, >40 anys)

Raça afro-americana

Nutrició deficient i baix índex de massa corporal (IMC)

Control prenatal inadequat

Anèmia (Hb < 10 g/dl)

Excessiva contractilitat uterina

Determinades característiques fenotípiques maternes

Malformacions fetals

RCIU

Taula 3. Factors de risc de PP espontani. Adaptat de Slattery MM, et al, Lancet. 2002;9;360(9344):1489-97.

La identificació de factors de risc de PP espontani abans de la concepció o en etapes inicials de la gestació hauria de permetre establir intervencions de prevenció. Aquesta fita no sempre és assolible per diverses raons:

- Alguns d'aquests factors de risc no són modificables (per exemple factors racials, o la història prèvia d'un part prematur, entre d'altres).
- La causalitat dels factors de risc proposats ha estat difícil de demostrar, ja que alguns factors que potencialment poden conduir a un PP requereixen de l'existència de cofactors per provocar el desencadenament del part, i això en dificulta l'establiment de la causalitat.
- Molts dels parts prematurs s'esdevénen en dones que no presentaven prèviament cap factor de risc conegut.

4.1. FACTORS DE RISC SOCIODEMOGRÀFICS

4.1.1 Raça i ètnia

La raça influeix en la taxa de PP. Per exemple, alsEUA, les dones negres no hispàniques ténen una taxa de PP més gran que les caucàsiques no hispàniques (17 vs 7%). La recurrència del PP també és major entre les afroamericanes que entre les caucàsiques (13 vs 8%) (*Kistka ZA et al., 2007*). S'han descrit diferències ètniques en l'expressió de citoquines i

gens implicats en els sistema immune que poden explicar aquestes diferències (Engel SA et al., 2005).

4.1.2 Altres factors genètics

Diverses observacions suggereixen que existeix una susceptibilitat genètica al PP: els PP són més prevalents en determinades famílies i grups ètnics i racials, si la pròpia mare ha nascut prematura o familiars seus de primer grau han tingut PP, i la concordància de la durada de la gestació és major en mares bessones monozigotes que en dizigòtiques (Kistka ZA et al., 2008; Velez DR et al., 2009; Svensson AC et al., 2009; Wilcox AJ et al., 2008). Diversos estudis han identificat gens de susceptibilitat genètica al PP, però malgrat això sembla que tenen més pes en el desencadenament d'un PP els factors ambientals que interaccionen amb aquesta susceptibilitat genètica que la pròpia predisposició (Macones GA et al., 2004; Strauss JF 3rd et al., 2018).

4.1.3 Nivell socioeconòmic

Està establert i descrit que les pacients de baix nivell socioeconòmic presenten una major taxa de PP, que pot doblar-se en les classes més deprimides respecte de les més acomodades (Smith LK et al., 2007), si bé és cert que és molt difícil discriminar la causalitat estrictament derivada del nivell socioeconòmic de la dels processos

biològics que s'hi associen, i que poden actuar com a factors de confusió, com poden ser l'estrès, canvis en el sistema immunitari, canvis endocrins, factors racials, dèfets dietètics, hàbits tòxics o malalties maternes, concomitants (Green NS et al., 2005).

4.1.4 Estil de vida

- **Activitat física i laboral:** són diversos els mecanismes pels quals l'activitat física materna podria incrementar la incidència de PP, incloent la reducció del fluxe sanguini uterí i un augment de les hormones de l'estrès (CRH, catecolamines, etc.). Malgrat això s'han publicat nombrosos estudis amb resultats contradictoris i no s'ha pogut establir una relació causal clara entre el PP i l'activitat física materna.

El primer treball en relacionar activitat materna, sobretot laboral, i PP fou el de Papiernik E, que mostrà que durant 10 anys, icidint sobretot en l'activitat laboral de les gestants, es produïa una dojisminució de la prematuritat, sobretot del PP < 32 SA (Papiernik E, 1993). S'ha descrit que la bipedestació perllongada durant l'activitat laboral (>5 hores) és un factor de risc pel part prematur (McDonald AD et al., 1994; Henriksen TB et al., 1995), i la fatiga ocupacional ha demostrat augmentar el risc de RPMP en nul.líparees (Newman RB et al., 2001).

Altres factors, com l'estrès laboral, treballar més de 36 hores setmanals, treballar amb maquinària pesada, o jornades laborals que comportin saltar-se àpats, també han mostrat associació amb el PP (Ramirez G et al., 1990; Mamelle N et al., 1984; Luke B et al., 1995; Siega-Riz AM et al., 2001).

Per altra banda, diversos estudis observacionals, i un de randomitzat, no han mostrat associació entre el tipus d'activitat laboral o l'exercici físic i el PP (Lawson CC et al., 2009; Juhl M et al., 2008; Barakat R et al., 2008), és més, diversos estudis demostren una disminució de la taxa de PP entre aquelles gestants que realitzen exercici físic moderat durant la gestació (Juhl M et al., 2008), i una disminució significativa de la taxa de cesàries, de la diabetes gestacional i dels trastorns hipertensius (Di Mascio D et al., 2016).

És possible que aquestes diferències es deguin a la capacitat individual de cada mare per gestionar els requeriments laborals, així com els hàbits d'exercici saludables ja establerts com a rutina habitual prèviament a la gestació.

●**Relacions sexuals:** les relacions sexuals durant la gestació no són un factor de risc pel PP (Berghella V et al., 2002; Yost NP et al., 2006).

●**Dieta:** els estudis randomitzats existents no han pogut demostrar una incidència clara de la dieta en la durada de la gestació. Només

hi ha alguns indicis que el no consum de peix o el dèficit d'àcids grassos omega-3 durant la gestació poden augmentar la taxa de PP (Olsen SF et al., 2000; Olsen SF et al., 2002).

Estudis en animals i estudis observacionals en humans han assenyalat que la malnutrició durant l'etapa pre i periconcepcional pot tenir efecte en el desenvolupament de l'eix HHA durant la gestació, i per tant, podria tenir un paper en la determinació de la durada de la gestació (Bloomfield FH 2011). Quin seria aquest paper i quins poden ser els dèficits alimentaris implicats encara són incògnites a resoldre.

●**Pes i increment ponderal:** els extrems d'índex de massa corporal (IMC) pregestacionals s'han associat a un augment de la taxa de PP (Han Z et al., 2011; McDonald SD et al., 2010). Aquesta associació és débil, perquè hi ha factors de confusió i variables interdependents, com podria ser el nivell socio-econòmic (Honest H et al., 2005).

Els casos d'obesitat ténen, a més, un augment del risc de PP iatrogènic, a causa de les complicacions mèdiques que associa.

L'increment ponderal escàs o exagerat durant la gestació també s'associa a un augment del PP, si bé és cert que aquest efecte es veu influït per l'ètnicitat, éssent més marcat en afroamericans (Dietz PM et al., 2006; Stotland NE et al., 2006).

●**Tabac:** el consum de tabac és un factor de risc dosi-depenent i independent pel PP (Bhattacharya S et al., 2010; Kyrklund-Blomberg NB et al., 1998). Els mecanismes pels quals l'hàbit tabàquic influeix en el PP no estan clars, s'han proposat, entre d'altres, vasoconstricció induïda per la nicotina, hipòxia fetal induïda pel monòxid de carboni, alteració de la producció d'hormones esteroïdals, alteració en la síntesi de PG i canvis en a resposta a l'oxitocina (Ion R et al., 2015).

Les intervencions de deshabitució tabàquica s'estima que només tenen un 6% d'èxit durant l'embaràs, però tot i així poden comportar un descens del 16% en la taxa de PP en aquestes pacients, i per tant la deshabitució tabàquica està fermament recomanada en qualsevol estadi de la gestació (Maisonneuve E, 2016).

●**Consum de tòxics:** l'abús de drogues per part de la mare incrementa el risc de PP, però és difícil separar el risc atribuïble a la substància concreta del d'altres factors, comuns en aquestes pacients (Nicholson W et al., 2001). La marihuana és la droga il·legal més comunament consumida durant la gestació, amb una prevalença d'ús que va del 3 al 30% segons les poblacions. S'associa a RCIU, pèrdua fetal i PP (Metz TD et al., 2015). Malgrat això l'associació més forta amb el PP la presenta la cocaïna, que s'ha detectat en fins un 60% de dones amb PP i test toxicològic positiu. Les consumidores de cocaïna multipliquen per 4 el risc de presentar un PP (Spence MR et al., 1991). L'alcohol i el toluè són altres

tòxics que han mostrat associació amb el PP. El risc de PP s'eleva fins a més del 50% en les dones que consumeixen múltiples tòxics (*Almarino CV et al., 2009*).

●**Estrès:** l'associació entre l'estrès psicosocial i el PP varia en funció de la dimensió i la durada de l'estrès, tenint un impacte més gran en etapes inicials de la gestació. Els estudis que han pogut demostrar una associació positiva, mostren un efecte modest, amb riscos que oscil·len entre 1,2 i 2,1. La percepció subjectiva d'estrès i l'angoixa relacionada amb l'embaràs sembla que són els estressants amb major associació al PP. (*Shapiro GD et al., 2013*)

4.2 HISTÒRIA MÈDICA MATERNA

4.2.1 Malalties maternes cròniques

Les malalties maternes cròniques poden associar complicacions maternes i/o fetals que facin necessari un PP induït (per exemple cardiopatia materna, asma, hipertensió arterial crònica, obesitat, DM pregestacional o insuficiència renal) i són factor de risc independent per PP espontani (*D'Angelo D et al., 2007; Hayes DK et al., 2011*).

●**Malaltia autoimmune:** existeix evidència que certes malalties autoimmunes associen un augment de la taxa de PP espontani, per

exemple la malaltia tiroïdal autoimmune, les malalties autoimmunes intestinals, el lupus eritematós, el síndrome antifosfolípid, etc., probablement perquè comporten un estat pro-inflamatori que afavoreix l'activació de la via comuna del part (Thangaratinam S et al., 2011; Gomes V et al., 2015; Schreiber K et al., 2016; Bundhun PK et al., 2017; Fischer-Betz R et al., 2017; Schreiber K et al., 2017; Wei S et al., 2017).

4.2.2 Malformacions uterines

Les malformacions uterines congènites i adquirides estan associades al PP, depenent del risc de cada anormalitat específica. L'úter bicorne, per exemple, s'ha associat a una taxa de PP del 17%, i l'úter doble del 29% (Propst AM et al., 2000).

La relació entre el mioma uterí i el PP és més complicada, si bé per miomes grans, de més de 4 cm, sobretot submucosos i intramurals, sí que s'ha descrit un augment de la taxa de PP, en part per un descens del volum uterí intraluminal (Klatsky PC et al., 2008; Parazzini F et al., 2016).

L'augment de la taxa de PPa causa d'un úter septat, un úter bicorne, adhesions intrauterines i fibromes es pot disminuir amb el tractament quirúrgic pregestacional d'aquestes patologies (Propst AM et al., 2000).

4.3 HISTÒRIA QUIRÚRGICA MATERNA

Les dones amb un CIN ténen un risc augmentat de prematuritat. El tractament ablatiu o escisional sembla que incrementa aquest risc. La severitat i freqüència de resultats adversos augmenta amb la profunditat de la conització i amb el tractament escisional, més que amb l'ablació, tot i que hi ha estudis contradictoris en aquest sentit, i els estudis favorables a aquestes tesis són en la seva majoria, observacionals i retrospectius (Kyrgiou M et al., 2017).

4.4 HISTÒRIA REPRODUCTIVA

4.4.1 Història de part prematur previ: aquest és el principal factor de risc associat al PP: un PP previ és el factor de risc de més pes perquè torni a ocórrer un PP en la gestació actual, i el PP té lloc, habitualment, a la mateixa edat gestacional que l'anterior (Bloom SL et al., 2001; Esplin MS et al., 2008; Bhattacharya S et al., 2010). Malgrat això, la majoria de dones amb història de PP, presentaran embrassos posteriors de durada normal (Esplin MS et al., 2008, Ananth CV et al., 2006).

El risc de PP en aquestes pacients és més gran quan:

- El PP ha estat el penúltim embaràs
- Existeix una història de múltiples PP
- L'edat gestacional al PP és menor

Per altra banda, l'antecedent d'un part a terme, disminueix el risc d'un PP posterior. En grans sèries, la freqüència de PP recurrent ha estat d'entre el 14 i el 22% després d'un PP (Mercer B et al., 1999; Lykke JA et al., 2009), del 28 al 42% després de dos PP, i del 67 % després de tres PP (McManemy J et al., 2007; Taules 4 i 5).

El risc de PP precoç i recurrent és d'especial importància a causa de la gran morbi-mortalitat que associa. Els resultats de les sèries publicades mostren que aproximadament un 5-7% de les dones que han presentat un PP precoç al seu primer embaràs presenten un PP recurrent a la mateixa edat gestacional al segon embaràs, i que, per altra banda, si no hi ha antecedent de PP en la gestació anterior, el risc de PP precoç en la gestació actual només és del 0.2 a 0.8% (Mercer B et al., 1999; Mercer B et al., 2005).

	Risc de PP en segon embaràs (%)	Risc de PP <28 SA en segon embaràs (%)
No PP previ	9	0.23
PP previ	22	
PP previ 23-27 SA		5
PP previ 28-34 SA		3
PP previ 35-36 SA		1

Taula 4. Risc de PP recurrent en un segon embaràs. Adaptat de Mercer B et al., *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1175.

Per altra banda, si la pacient ha nascut ella mateixa prematurament, presenta un increment del risc de PP del 2,8%, i no només això, també s'ha descrit un increment del risc si la mare de la gestant, encara que ella nasqués a terme, ha presentat algun PP (*Bhattacharya S et al, 2010*).

Interessant és també el fet que un antecedent de PP iatrogènic no només associa un augment del risc de recurrència de PP indicat, sinó també de PP espontani, amb un risc relatiu (RR) del 2,7 (*Laughon SK et al., 2014*).

	Risc de PP (%)
Dos PP previs	42
Ambdós entre 32-36 SA	33
Ambdós <32 SA	57
Part a terme seguit de PP	21
PP seguit de part a terme	13
Dos parts previs a terme	5

Taula 5. Risc de PP recurrent en un tercer embaràs. Adaptat de Mercer B et al., *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1175.

4.4.2 Història d'avortaments: s'ha descrit un petit però significatiu increment del risc de PP en aquelles pacients amb avortaments induïts previs de l'1,27, més gran a major nombre d'interrupcions (*Shah PS et al., 2009, Saccone G et al., 2016*).

L'avortament espontani, especialment si és al segon trimestre, també que presenta associació amb el PP (Oliver-Williams C et al., 2015).

4.4.3 Interval intergenèsic curt o llarg: un període intergenèsic inferior a 18 mesos o major de 5 anys és un factor de risc per PP (Conde-Agudelo A et al., 2006).

4.4.4 Infertilitat i tècniques de reproducció assistida: sembla ser que són els factors materns associats a la infertilitat els que comporten un augment de la taxa de PP en aquestes gestacions (Messerlian C et al., 2015). Les tècniques de reproducció assistida són un factor de risc independent pel PP (Turkgeldi E et al., 2016).

4.5 FACTORS DE RISC EN LA GESTACIÓ ACTUAL

4.5.1 Anèmia: s'ha mostrat associació entre PP i anèmia materna, particularment si l'anèmia és moderada o severa ($Hb < 9.5$ g/dl) i ja durant el primer trimestre (Scholl TO et al., 2000; Zeisel SH et al., 2001). Aquesta associació es podria justificar amb l'increment de la síntesi de CRH secundari a la hipòxia. L'anèmia materna que debuta al tercer trimestre mostra associada al PP, segurament perquè generalment és un reflex de l'augment fisiològic del volum plasmàtic matern (Scholl TO et al., 2000).

4.5.2 Sagnat vaginal: com hem vist anteriorment, l'hemorragia decidual que es manifesta com un sagnat al primer i/o al segon trimestre s'associa a un augment del PP i de la RPMP (*Ekwo EE et al., 1992*). El sagnat persistent, sobretot si s'extén en més d'un trimestre, suposa un augment més important del risc de PP (*Hackney DN et al., 2011*).

En la gestació més avançada, la placenta prèvia i el despreniment de placenta, que també associen sagnat vaginal, suposen un augment del risc de PP.

4.5.3 Infecció

Com ja hem vist en les vies patogèniques que condueixen al part prematur, la infecció té un paper molt important (*Combs CA et al., 2014*). En l'anàlisi microbiològic de la placenta hi ha evidència de corioamnionitis histològica en el 20-75% dels PP, i en el 30-60% de les RPMP (*Klein LL et al., 2004*). En el projecte col.laboratiu Perinatal, la corioamnionitis es va detectar en un 6% del total de parts, però mostrava una forta correlació amb la prematuritat, ja que la taxa augmentava a menor edat gestacional al part: 15% entre les 28 i 32 SA, 8% entre les 33 i 36 SA, i un 5% més enllà de les 36 SA (*Williams MC et al., 2000*).

Com també hem mencionat anteriorment, no és només la presència

de microorganismes, sinó la resposta inflamatòria, la que associa un augment de la taxa de PP, ja que la inflamació intraamniòtica s'ha correlacionat amb resultats adversos, principalment PP, amb aïllament de microorganismes o no, mentre que la colonització sense inflamació sembla relativament benigna. És per això que cada vegada més es parla de la “síndrome de resposta inflamatòria amniòtica” per denominar el conjunt de resultats adversos associats a la inflamació intraamniòtica (Combs CA et al., 2014).

La resposta inflamatòria a la infecció també està modulada per la predisposició genètica individual de cada gestant, i per tant també hi ha factors genètics de resposta inflamatòria a la infecció que hi intervénen (Strauss JF 3rd et al., 2018).

Són diversos els processos infecciosos que s'han correlacionat amb el PP:

●**Bacteriuria asimptomàtica:** la bacteriúria asimptomàtica predisposa a la pielonefritis i al PP, i per tant està indicat el seu tractament durant la gestació. Un estudi de la OMS el 1998 ja va establir que el tractament antibiòtic de la bacteriúria asimptomàtica disminueix la incidència de PP i de nadons de baix pes (Villar J et al., 1998). Un metanàlisi de 14 estudis randomitzats comparant placebo i tractament antibiòtic de la bacteriúria asimptomàtica va demostrar una reducció significativa de la taxa de PP en el grup amb tractament antibiòtic (Smaill et al., 2007).

●**Malaltia periodontal:** la malaltia periodontal és comuna en humans. En diversos estudis, tant en humans com en animals, s'ha vist que la presència de patògens periodontals a líquid amniòtic s'associa a una gran varietat d'efectes adversos perinatals, incloent PP, baix pes en néixer, RCIU, preeclàmpsia i mort fetal (*Bogges KA et al., 2006; Offenbacher S et al., 2006*). Els bacteris orals associats a efectes adversos perinatals han estat, entre altres *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Filifactor alocis* i *Campylobacter rectus*, i s'han proposat com a vies patogèniques tant la colonització hematògena de la placenta per aquests gèrmens com la dispersió de mediadors inflamatoris des de la cavitat oral (*Cobb CM et al., 2017*). Tampoc podem oblidar la similitud entre el microbioma placentari i l'oral (*Aagaard K et al., 2014*), i per tant caldran més estudis per dilucidar si entre la malaltia periodontal i el PP existeix una relació causa-efecte o bé es tracta tant sols d'una coexistència de processos.

Per altra banda, a la última revisió Cochrane sobre aquest tema, no queda clar que el tractament sistemàtic de la malaltia periodontal tingui un impacte en la disminució de la taxa de resultats adversos perinatals, i no hi ha suficient evidència per establir quin tractament seria el més adequat a tals efectes (*Ihezor-Ejiofor Z et al., 2017*).

●**Malària:** la malària, tant com a factor de risc independent, com a causant d'anèmia severa, és un factor de risc pel PP, i la seva prevenció i

tractament milloren la taxa de prematuritat(*Aidoo M et al., 2001; Lawn JE et al.,2012*). La població de dones gestants té un risc incrementat de ser infectada de malària, i es calcula que més de 125 milions d'embarassos ténen lloc anualment en zones amb risc de contraure malària (*Ellicour S et al., 2010*). La malària associa un risc elevat de pèrdua gestacional i de baix pes en néixer, que es deu tant a RCIU com a PP (*Guyatt HL et al., 2004*). Les xifres varien segons les zones, però s'estima que la infecció per malària durant la gestació augmenta entre 1,5 i 3 vegades el risc de PP (*Moore KA et al., 2017*), i que la malària durant la gestació és responsable de la mort de 10.000 dones i 200.000 infants anualment (*Ellicour S et al., 2010*). És més virulenta la infecció per *P. Falciparum* que per *P. Vivax*, i amb pitjors resultats per mare i nadó en nul.líparees i en dones amb baixa immunitat enfront el Plasmodium (*Moore KA et al., 2017*). El tractament intermitent amb antipal.lúdics durant la gestació, recomanat per la OMS en zones endèmiques de malària per *P. Falciparum* amb taxes moderades i altes de transmissió, és eficaç en la disminució de la taxa de mals resultats materns i neonatals en les pacients infectades (*Kayentao K et al., 2013*), estimant-se que amb la seva correcta administració es podrien evitar fins a 22.000 morts anuals d'infants menors de 5 anys per la disminució de la prematuritat associada a la infecció (*Jones G, et al., 2003*). La malària és, doncs, un dels pocs factors de risc d'alt impacte en la taxa global de prematuritat pel que disposem d'intervencions eficaces.

●**Infecció vaginal:** múltiples estudis han relacionat diverses infeccions vaginals amb el PP, com per exemple: Estreptococ del grup B (*Valkenburg-van den Berg AW et al., 2009*), *Clamidia trachomatis* (*Andrews WW et al., 2000*), vaginosi bacteriana (*Meis PJ et al., 1995*), *Nesseria gonorrhoeae*, sífilis (*Watson-Jones D et al., 2002*), i tricomonas vaginals (*Cotch MF et al., 1997*). Malgrat això no s'ha pogut establir una relació causal clara amb el PP (*Valkenburg-van den Berg AW et al., 2009; Mancuso MS et al., 2011*). Per altra banda, assajos clínics controlats amb placebo no han pogut demostrar que el tractament de la infecció vaginal comporti un descens de la taxa de PP (*Martin DH et al., 1997*), fins i tot el tractament ha mostrat efectes contraris en el cas de la tricomona vaginal (*Klebanoff MA et al., 2001*). Un estudi de 2011 va observar que les pacients amb vaginosi bacteriana presentaven una longitud cervical més curta que els controls, però aquesta relació va quedar sense efecte en realitzar un ajustament per factors de confusió, fet que podria explicar perquè el tractament de la vaginosi bacteriana no té èxit en la prolongació de la gestació (*Mancuso MS et al., 2011*). Malgrat que el tractament de la infecció vaginal per la prevenció del part prematur no està recomanat excepte en determinats casos, sí que n'està en dones simptomàtiques, i per la prevenció de les complicacions produïdes per les malalties de transmissió sexual.

4.5.4 Gestació múltiple

La gestació múltiple representa entre un 2 i un 3% del total de gestacions, però representa un 17% de la prematuritat <37 SA i un 23% de la prematuritat <32 SA. Les dones amb gestacions múltiples ténen un risc 6 vegades superior de parir abans de les 37 SA i 13 vegades superior de parir abans de les 32 SA que les dones amb gestacions simples. El risc de morbimortalitat perinatal és molt superior en aquestes gestacions (*Taula 6*). L'increment de la incidència de gestacions múltiples els últims anys guarda una estreta relació amb l'augment de l'aplicació de tècniques de reproducció assistida. (ACOG, 2016).

El mecanisme del PP en les gestacions múltiples clàssicament s'ha relacionat amb la sobredistensió uterina per l'increment de volum intrauterí, i/o amb una incompetència cervical a causa de l'increment de pressió sobre el cèrvix en aquestes gestacions. Malgrat això hi ha indicis que també podria guardar relació amb l'ambient endocrí relacionat amb l'augment de massa placentària i/o fetal, com per exemple un increment de CRH placentari i de factors de maduresa pulmonars, que podrien tenir algun paper en el desencadenament del PP (*Stock S et al., 2010*).

La reducció de la taxa de gestacions múltiples, particularment les que compten amb 3 o més fetus, podria millorar el resultat perinatal.

	Gestacions úniques	Gestacions gemel.lars	Gestacions triples
Pes mitjà al naixement	3296g	2336g	1660g
Edat gestacional mitjana al part	38,7 SA	35,3 SA	31,9 SA
Part <32 SA (%)	1,6	11,4	36,8
Part <37 SA (%)	10,4	58,8	94,4
Taxa de paràlisi cerebral (per 1000 nascuts vius)	1,6	7	28
Taxa de mortalitat (per 1000 nascuts vius)	5,4	23,6	52,5

Taula 6. Comparativa de morbimortalitat segons multiplicitat als EUA, d'ACOG, Practice Bulletin No. 169, Obstet Gynecol. 2016 Oct;128(4):e131-46.

4.5.5 Cèrvix curt

Existeix una relació inversa entre la longitud cervical (LC) ecogràfica i l'edat gestacional al part (Iams JD et al., 1996. Taula 7).

Diversos estudis han suggerit que la LC es veu influïda per factors demogràfics, per exemple, és significativament més curta en dones d'origen afrocaribeny comparades amb dones caucàsiques, dones menors de 20 anys, dones amb baix IMC, dones amb història prèvia d'avortament o de PP, i dones que abusen de tòxics (Heath VC et al., 1998).

La LC disminueix a mida que avança la gestació, observant-se una

dispersió creixent dels valors, sobretot al tercer trimestre. La mesura de la LC és poc invasiva, objectiva i reproducible, i a diferència del tactevaginal aporta informació de la totalitat del cèrvix, i, per tant, és més precisa que el tacte vaginal en la predicció del PP (McGregor MD et al., 1995; Iams JD et al., 2002; Garcia-Simon R et al., 2015).

Longitud cervical (mm)	Percentil	RR de PP
≤ 35	50	2.35
≤ 30	25	3.79
≤ 26	10	6.19
≤ 22	5	9.49
≤ 13	1	13.99

Taula 7. Risc relatiu (RR) de PP en funció de la LC en dones asimptomàtiques amb gestacions simples entre les 22 i 30 SA. El RR és en comparació amb el de dones amb LC superior al percentil 95. Dades d'Iams JD et al; N Engl J Med 1996; 334: 567.

Des dels anys 90, diversos treballs han mostrat la correlació de la mesura de la LC amb la predicció del PP (Berghella V et al., 2003). S'estima que les gestants asimptomàtiques amb gestacions úniques que presenten un cèrvix curt (inferior al percentil 5) entre les 20 i 24 SA ténen una taxa de PP del 25-30% (Iams JD et al., 1996) i del 70-75% les gestacions múltiples (Conde-Agudelo A et al., 2010; Lim AC et al., 2011). La variable més reproducible i predictiva de

què disposem actualment per la predicció del PP és la mesura ecogràfica de la LC (*Grimes-Dennis J et al., 2007*): a menor LC i menor edat gestacional al moment de la medició, major risc de PP (*Grimes-Dennis J et al., 2007; Berghella V et al., 2007*). Això és vàlid tant per gestacions úniques com gemel.lars asimptomàtiques (*Honest H et al., 2003; Domin CM et al., 2010; Conde-Agudelo A et al., 2010*), gestants amb i sense factors de risc per PP (per exemple PP previ, alteracions müllerianes, o cirurgia cervical prèvia), i pacients amb gestacions simples i APP o RPMP (*Fuchs F et al., 2004; Grimes-Dennis J et al., 2007; Storiadis A et al., 2010*). Per contra, té un ús limitat en la predicció del part en 7 dies en gestacions gemel.lars simptomàtiques (*Liem SM et al., 2013; Fuchs I et al., 2014; Fuchs F et al., 2018*).

La mesura de la LC en pacients amb gestacions úniques que debuten amb clínica d'APP permet una millor discriminació entre les veritables i les falses APPs, ja que un cèrvix llarg en aquestes pacients té un elevat valor predictiu negatiu de part en els següents 7 dies, i tant en aquest grup com en aquelles que han rebut tractament per un episodi d'APP previ, és útil per optimitzar-ne el maneig i la monitorització (*Tsoi E et al., 2005; Ness A, 2009; Hermans FJR et al., 2015*).

La sensibilitat de la mesura de la LC varia en funció dels punts de tall, de l'edat gestacional en el moment de la mesura, i de la prevalença del PP

en la població estudiada (Berghella V et al., 2013). Un estudi del nostre grup va establir que el percentil 5 de la LC de la nostra població, al'inici del segon trimestre, és de 25 mm, tant en gestacions simples com gemel.lars, mentre que al tercer trimestre es situa als 15 mm per les gestacions simples i als 10 mm per la població de gemel.lars (Crispi F et al., 2004, Figura 11 i Taula 7).

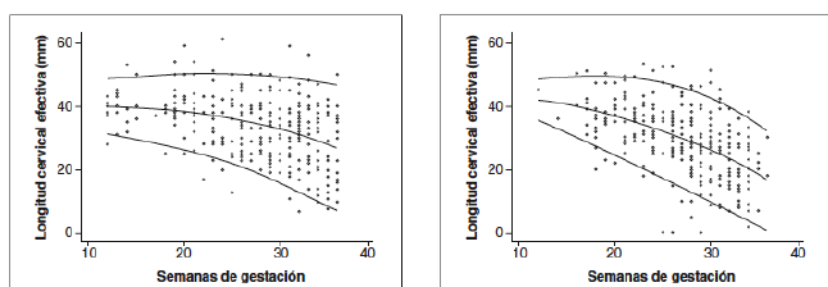


Figura 11. Corbes de normalitat de la longitud cervical de població espanyola; primera gràfica en gestacions úniques, segona gràfica en gestacions gemel.lars, de Crispi F, et al. Prog Obstet Gynecol 2004; 47: 264–71.

Percentil 5 de la LC	20 SA	30 SA
Gestacions úniques	25 mm	15 mm
Gestacions gemel.lars	25 mm	10 mm

Taula 7. Punts de tall de la LC en base al percentil 5 en població espanyola segons dades de Crispi F, et al. Prog Obstet Gynecol 2004; 47: 264–71.

Existeix una correlació, tant en dones dones simptomàtiques com asimptomàtiques, entre la LC i la taxa de MIAC. Gomez R i cols. al seu estudi de 2005 van demostrar una MIAC, principalment per *Ureaplasma urealyticum*, en el 26% de dones amb clínica de dinàmica uterina i cèrvix <15mm, i només en 1,9% de les pacients si el cèrvix era >30 mm (Gómez R et al., 2005). L'estudi de Hassan S i cols. de 2006 va venir a corroborar aquests resultats també en dones asimptomàtiques, ja que fins en un 9% de pacients asimptomàtiques amb LC <25 mm al segon trimestre es va poder demostrar l'existència de MIAC. D'aquetes, un 40% van parir abans de les 32 SA (Hassan S et al., 2006). També existeix una forta correlació en les dones que presenten clínica d'APP entre la LC i la inflamació intraamniòtica, especialment per LC <15 mm (Holst RM et al., 2006). La freqüència de MIAC és similar entre les pacients amb cèrvix curt asimptomàtiques i aquelles que presenten una APP (Romero et al., 1989), però és inferior a la de les dones amb una RPMP (30%) (Romero R et al., 1993) i a la de les pacients que debuten amb una incompetència cervical sobtada (50%) (Romero R et al., 1992).

Metodologia de la mesura de la longitud cervical:

La metodologia per la mesura de la LC va quedar estandaritzada per la Fetal Medicine Foundation (To MS et al., 2001) i és com segueix:

El millor abordatge per la mesura de la LC ecogràfica és el transvaginal, ja que amb la mesura transabdominal no s'aconsegueix una visualització del cèrvix en un 50% de casos a no ser que la bufeta estigui plena, fet que pot conduir a una falsa elongació del cèrvix. La via transperineal també és limitada tant per l'elevada inconsistència entre les mesures comparada amb la via transvaginal com perquè no s'assoleix la visualització del cèrvix en un 25% de casos.

Per la mesura ecogràfica de la LC per via vaginal cal demanar a la pacient que buidi la bufeta, que es col·loqui en posició de litotomia, i situar el transductor al fòrnix anterior de la vagina. Obtindrem una visió sagital del cèrvix, que ampliarem fins que ocupi un 75% de la pantalla, i mitjançant moviments del transductor en sentit anteroposterior, lateral i de rotació buscarem la visualització completa del canal cervical. Mesurarem el canal cervical situant els càlipers a l'orifici cervical intern (OCI) i a l'extern (OCE). Si el cèrvix és corbat podem realitzar la mesura seguint la corba, però no és necessari, i habitualment s'utilitza la mesura en línia recta, ja que els cèrvixs escurçats sempre presenten un canal en línia recta (*Figura 12*). Cal evitar exercir una pressió excessiva sobre el llavi anterior a fi i efecte de no provocar una falsa elongació del cèrvix.

L'exploració ha de tenir una durada mínima de 3 minuts, ja que en un 1% dels casos podem observar canvis dinàmics de la LC a causa de dinàmica uterina. En qualsevol cas la LC a tenir en compte serà la menor.



Figura 12. Mesura ecogràfica de la LC en un cervix llarg i corbat i en un cervix curt i amb “funneling”.

Les mesures a prendre són la longitud cervical total, la longitud cervical efectiva i la longitud del “funneling” o embudització cervical en cas que existeixi (Figura 12):

- La *longitud cervical total* vindrà definida per la distància entre OCE y OCI, independentement de la presència de “funneling”.
- El “funneling” és l’existència d’una dilatació de l’OCI amb vèrtex apuntant al canal cervical.
- La *longitud cervical efectiva* és la distància entre l’OCE i l’OCI en absència de “funneling”, o bé, la distància entre OCE i el vèrtex del “funneling”.

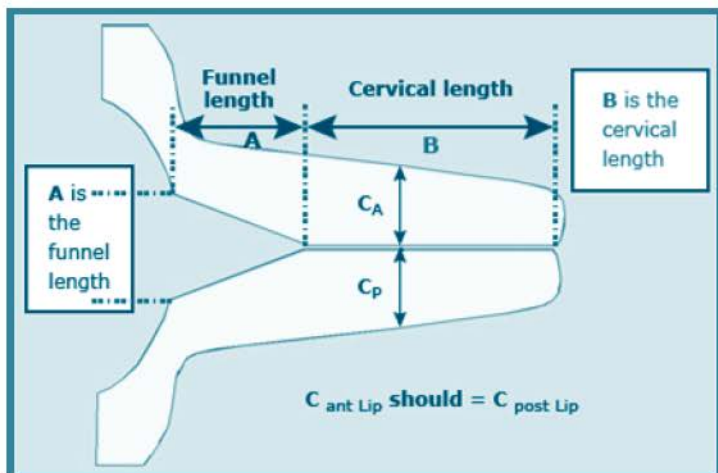


Figura 13. Mesura de la LC ecogràfica, mostrant els elements de LC efectiva i funneling o embudització del cervix. Modificat de Berghella V, et al. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(4):723-30.

4.5.6 Marcadors bioquímics

Els biomarcadors més utilitzats en la predicció del PP són la fibronectina fetal (fFN), la proteïna fosforilada d'unió al factor de creixement similar a la insulina de tipus 1 (pHGFBP-1) i l'alfa microglobulina-1 placentària (PAMG-1).

La fFN és una glicoproteïna que té un paper important en l'adhesió del blastocist a l'endometri en la implantació, i posteriorment en la unió del corion a la decidua, per això, a conseqüència de fenòmens de placentació i fusió incompleta de les membranes fetals a la decidua, és freqüent trobar-la a secreció cervicovaginal abans de les 20 SA. En

condicions normals no és habitual detectar fFN a secrecions vaginals fins al voltant de les 37 SA, moment en el que s'inicia la separació de la interfase coriodesidual. La identificació de fFN a les secrecions cervicovaginals entre les setmanes 21 i 37 s'ha associat a un increment del risc de PP (*Honest H et al., 2002*). La fFN és un biomarcador potent per la predicció del PP, especialment en dones simptomàtiques, ja que en aquestes pacients té un elevat valor predictiu negatiu pel part en els següents set dies, i ens orientaria a un diagnòstic de falsa APP (*Kiefer DG et al., 2008*).

En gestacions assintomàtiques úniques el test de fFN és un bon predictor de PP, però no és millor que la mesura ecogràfica del cèrvix (*Goldenberg RL et al., 1998; Heath VC et al., 2000; dos Santos et al., 2018*). En gestacions assintomàtiques gemel·lars no ha demostrat ser un bon predictor de PP (*Gibson JL et al., 2004*) i, en qualsevol cas, no és superior a la LC (*Conde-Agudelo A et al., 2010; Conde-Agudelo A et al., 2014*). Pel que fa a les dones que es presenten amb clínica d'APP, en les gestacions úniques la LC és un predictor més fiable del PP (*Kagan K et al., 2006, Tsoi E et al., 2006*), mentre que en les gestacions gemel·lars amb clínica de DU la LC té un efecte limitat (*Fucks I et al., 2004; Gonzalez N et al., 2004; Liem SM et al., 2013*), i el test de fFN aporta una major taxa de predicció (*Conde-Agudelo A et al., 2010; Conde-Agudelo A et al., 2014, Fucks F et al., 2018*).

Estudis recents parlen de la determinació quantitativa seriada de la fFN per la predicció del PP, i, si bé també prediu el PP, no sembla que millori la taxa de predicció de la LC o el test qualitatiu de fFN (*Esplin S et al., 2017; Son M et al., 2017*).

La plGFBP-1 és una proteïna que es troba a la decidua, i apareix en secrecions cervicovaginals com la fFN, quan, properament al part, es produeix una disrupció de la interfase coriodesidual. Disposem d'un test ràpid comercial anomenat Actim® Partus (*Tamir H et al., 2009*). La PAMG-1 és una proteïna que es troba a concentracions elevades al líquid amniòtic, i la seva detecció a vagina és útil pel diagnòstic de la RPMP, mitjançant diversos tests ràpids, com el conegut AmnioSure® (*Cousins L et al., 2005; Lee SE et al., 2007*). Posteriorment es va identificar que també n'augmentava la concentració en la secreció cervicovaginal de dones properament al part, malgrat mantenir la integritat de les membranes (*Lee SM et al., 2009; Nikolova T et al., 2014*). Es va desenvolupar un test ràpid específic, comercialitzat amb el nom de PartoSure®, per la identificació de dones amb veritable APP, ja que presenta una elevada sensibilitat, especificitat i valors predictius positiu i negatiu pel part, tant a 7 com a 14 dies, superiors als del test de fFN i també al de plGFBP-1 (*Ravi M et al., 2018; Melchor JC et al., 2018*). Comparat amb la LC, en dones amb clínica d'APP, la detecció de PAMG-1 presenta un perfil superior al de la LC, i quan s'hi combina, en

centres on el cribratge inicial es realitza amb LC, la major utilitat de la PAMG-1 és en dones que presenten un cèrvix entre 15 i 30 mm (Nicolova T et al., 2015; Bolotskikh V 2017). (Taula XX)

Malgrat els bons resultats de precisió del test de la PAMG-1, com diu la SEGO al seu protocol d'APP, la rellevància clínica d'aquests tests radica, sobretot, en el seu valor predictiu negatiu, ja que permeten discriminar les veritables de les falses APPs (SEGO, 2014).

Part ≤ 7 dies	Sensibilitat	Especificitat	Valor Predictiu Positiu	Valor Predictiu Negatiu
Longitud Cervical	57%	73%	30%	89%
Test fFN	50%	72%	29%	87%
Test PAMG-1	80%	95%	76%	96%

Taula 8. Taula comparativa de la precisió dels tests de cribratge bioquímic i de la LC, on s'aprecia un millor perfil del PartoSure; adaptat de Nicolova T et al, J Perinat Med. 2015;43(4):395-402.

4.5.7 Altres biomarcadors: exosomes

Un camp molt novedós en la predicció del PP s'obre amb la identificació d'exosomes vinculats al PP. Els exosomes són micropartícules d'entre 50 i 100nm, envoltades de membrana, que s'ha demostrat que ténen un paper important en la comunicació intercel.lular en processos fisiològics,

patofisiològics i apoptòtics. El contingut d'aquestes micropartícules varia en funció del tipus cel·lular i la seva expressió inclou proteïnes nuclears, citoplasmàtiques i de membrana, així com lípids i RNAs missatgers (Cantonwine DE et al., 2016). El seu contingut aporta informació de l'estat de la cèl·lula d'origen en el moment de l'emissió de la micropartícula, i per tant representen una finestra única en temps real de l'activitat de la cèl·lula, el teixit i l'òrgan que d'altra manera pot resultar molt remot de mostrejar, són com biòpsies líquides en els fluids biològics, que representen l'estatus funcional de la cèl·lula d'origen (Dixon CL et al., 2018).

Una gran proporció de mals resultats gestacionals ténen el seu origen patofisiològic en la interfase uteroplacentària en estadis precoços de la gestació. S'han identificat proteïnes associades a micropartícules expressades al final del primer trimestre (11-12 SA) que poden predir el PP abans de les 34 SA amb una sensibilitat del 80% i una especificitat del 83% (Cantonwine DE et al., 2016). És una troballa extraordinàriament rellevant, ja que de confirmar-se, ens podria permetre identificar les pacients de risc en etapes molt anteriors a les que ho estem fent en l'actualitat.

4.5.8 Amenaça de part prematur (APP)

L'APP és la segona causa d'hospitalització durant la gestació, després del treball de part (Bennett TA et al., 1998). Malgrat això, i segons les sèries, només entre un 24 (Roos C et al., 2015) i un 40% (McPheeters ML et al., 2005) acaben en part en el mateix episodi. Les gestants que han tingut un episodi d'APP són un grup d'alt risc de PP, ja que la taxa de prematuritat abans de les 37 SA en aquestes pacients és aproximadament del 25-30% (Simhan AN et al., 2007), i la de reingrés per nous episodis d'APP està entorn el 45% (un 27% presenten un segon episodi i un 17% més de dos episodis) (McPheeters ML et al., 2005). La dilatació cervical, la curta edat gestacional al debut (Aswal E et al., 2017), i una LC curta (Hermans JFR et al., 2015; Roos C et al., 2015) són factors de risc independents per un PP després d'una APP (Shmuely A et al., 2016). D'aquests, la LC és el major factor predictor de PP després d'un episodi avortat d'APP (Hirsch L et al., 2014; Aswal E et al., 2017).

És interessant destacar que en un estudi recent s'ha descrit que, fins i tot en els nens nascuts a terme, l'APP és un factor de risc independent per presentar un lleu retard en el neurodesenvolupament (Paules C et al., 2017).

4.5.9 Factors fetals

- **Alteracions del creixement fetal:** tant el creixement fetal restringit com el creixement fetal excessiu són factors de risc pel PP, tant espontani com induït.
- **Anomalies congènites:** la presència d'anomalies fetals majors augmenta el risc de PP (*Purisch SE et al., 2008*), per tres possibles vies: hi ha factors de risc compartits per les anomalies fetals i pel PP, hi ha conseqüències de determinades anomalies fetals que associen PP (per exemple, polihidramnis), i hi ha anomalies congènites que augmenten el risc de PP induït (per exemple, la gastrosquisi).
- **Gènere fetal:** el gènere fetal masculí també s'ha associat a una taxa major de PP espontani, i s'ha demostrat l'existència d'un augment dels signes inflamatoris crònics en les placentes de nadons masculins nascuts prematurament, respecte de les de fetus femenins (*Ghidini A et al., 2005; Goldenberg RL et al., 2006*). Els autors hipotitzaren una possible reacció immunitària més exagerada de la mare en els casos de nadons masculins.

4.5.10 Factors de risc paterns

No s'han identificat factors de risc paterns pel PP (*Basso O et al., 1999*). El risc de PP no es veu afectat per la història de PP del pare amb una

altra dona, ni per la història de PP en membres de la família paterna (Boyd HA et al., 2009).

4.6 RISCOS MATERNS A LLARG TERMINI

S'ha descrit que les dones que prenen un PP ténen un risc incrementat de morbimortalitat cardiovascular anys després del part. En una revisió sistemàtica i meta-anàlisi de 10 estudis, publicat el 2015, les dones que havien presentat un PP tenien un risc augmentat, als 12-35 anys postpart, de cardiopatia isquèmica, ictus i malaltia cardiovascular en general (Heida KY et al., 2016), independentment de l'hàbit tabàquic matern, i major a més precoç el PP, si es tractava d'un PP recurrent, i en cas de PP indicat enlloc de PP espontani (Ngo AD et al., 2015).

4.7 RESUM DELS PRINCIPALS FACTORS DE RISC PER PART PREMATUR

Molts anys d'investigació per la identificació de factors de risc i de factors predictors de PP han deixat una llarga llista d'elements a considerar. Malgrat això, no tots aquests elements presenten la mateixa força d'associació amb el PP. Els factors de risc i predictors que presenten una major força d'associació queden il·lustrats a la Figura 13, amb una major intensitat de l'ombrejat a major força d'associació. Així, queden

determinats quatre grans grups de risc pel PP: les pacients amb història de PP previ, que ténen una taxa global de PP aproximada del 20% (Iams JD et al., 2010), les gestacions múltiples, que acumulen, aproximadament, una taxa de PP del 50% (Chauhan SP et al., 2010), les gestants que han presentat episodis d'APP durant la gestació, que ténen en un 25-30% presenten un part abans de les 37 SA (Thornton JG et al., 2005), i les gestants amb cèrvix curt al segon trimestre, que presenten un PP aproximadament en un 30% de casos (Fonseca EB et al., 2007; Figura 14).

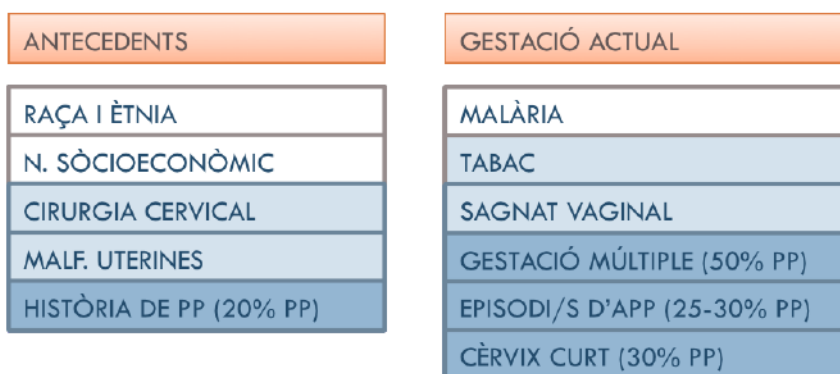


Figura 14. Esquema dels principals factors de risc i predictors pel PP, amb força d'associació creixent il·lustrada per l'ombregat blau.

4.8 SISTEMES D'AVUACIÓ DEL RISC DE PP

Els sistemes d'avaluació del risc de PP són mètodes quantitius dissenyats per identificar les pacients en risc de PP assignant-los un risc individualitzat mitjançant el càlcul amb una escala additiva de factors de

risc epidemiològics, històrics i/o clínics (Meis PJ et al., 1995; Harlow BL et al., 1996; Kyrklund-Blomberg NB et al., 1998).

Una revisió sistemàtica el 2001 va concloure que les escales de valoració fins aquell moment no eren eficaces, ja que el factor més potent era el PP previ, i això no és útil per la valoració de les gestants nul·líparas (Nicholson W et al., 2001). El valor predictiu positiu de la majoria de les escales de risc fins aquell moment era baix, entre el 20 i el 30%, i variava en funció de la població estudiada (Ney JA et al., 1990).

Actualment, amb la incorporació de la LC i/o el test de fFN, la identificació de pacients de risc ha millorat (Celik E et al., 2008). S'han publicat escales de valoració combinant factors de la història clínica, que té una sensibilitat d'aproximadament el 38%, amb la LC, que té una sensibilitat d'aproximadament el 55%, obtenint amb la combinació un test amb una sensibilitat del voltant del 70% (To MS et al., 2006, Figura 15).

Aquestes escales són útils en gestacions úniques, però no han demostrat que afegint elements de la història materna a la mesura de la LC es millori la taxa de predicció del PP en bessons (To MS et al., 2006). S'han dissenyat calculadores per individualitzar l'estimació de risc de PP, per exemple la de www.quipp.org, però només realitza el càlcul en les gestants d'alt risc per factors materns (és a dir,

si no hi ha mals antecedents, encara que s'introdueixi la variable d'un cèrvix curt, no calcula l'estimació de risc). La Fetal Medicine Foundation (www.fetalmedicine.org) també disposa de dues calculadores en línia, però una calcula només en base a factors de la història materna i reproductiva, i l'altra, que incorpora la mesura de la LC, només hi suma els antecedents de PP, no la resta de factors materns.

SENSIBILITAT EN LA PREDICCIÓ DEL PP<32SA:

(To MS et al., *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006)

HISTÒRIA I CARACTERÍSTIQUES MATERNES: 38%

MESURA DE LA LC AL 2N TRIM: 55%

HISTÒRIA I CARACTERÍSTIQUES MATERNES + LC: 70%

Figura 15. Milloria de la predicció del risc de PP en gestacions úniques amb la combinació d'elements de la història materna i la LC, de To MS et al., Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;27(4):362-7.

Malgrat els progressos i aquestes dades esperançadores, seguim lluny d'identificar precoçment les pacients que desenvoluparan un PP: només un 7% dels PP ocorren en dones amb antecedent de PP (Mercer BM et al., 1999). Les gestacions gemel·lars contribueixen a un 17% del total de PP actualment (Idescat, 2018; ACOG, 2016). L'screening sistemàtic de la LC en gestants asimptomàtiques de poblacions no seleccionades està discutit, precisament perquè només entre un 8 i un 10% de les gestants que tindran un PP espontani presenten un cèrvix curt al segon trimestre, si bé a mida que van apareixent intervencions eficaces per la

prevenció del PP en les pacients amb cèrvix curt, es va extenent la seva implementació (Kagan K et al., 2006; Son Met al., 2016; Navathe R et al., 2018; Campbell S, 2018).

Del total de parts prematurs, només un 30% ocorren en pacients identificables d'alt risc per PP mitjançant els programes de cribratge i els factors de risc; lamentablement, el 70% restant es produiran en pacients que haurem catalogat com a gestants de baix risc per PP (Spong CY et al., 2007, Vogel JP et al., 2018).

5. PREVENCIÓ DEL PART PREMATUR

La prevenció de qualsevol patologia es pot realitzar a tres nivells, en funció del moment d'actuació:

- **Prevenció primària:** és aquella acció que pretén eliminar o disminuir els factors de risc o predisponents epidemiològics a aquella patologia que existeixen a la població, per evitar que es presenti. En el cas del part prematur és difícil, per una banda perquè tant sols un 25-30% de les pacients amb un PP presenta factors de risc, i per l'altra, elements com l'ètnia, la raça o l'edat materna no són modificables. Estratègies poblacionals del tipus reduir la taxa de gestacions múltiples secundàries a tractaments de reproducció assistida, recomanar períodes intergenèsics més segurs, engagar campanyes de deshabitació tabàquica en dones en edat fèrtil, o de tractament i prevenció de la malària en zones endèmiques, per exemple, podrien tenir cert impacte en la taxa de PP (*Lawn JE et al., WHO, 2012*).

- **Prevenció secundària:** consisteix en la detecció precoç d'una malaltia o condició que ja existeix a l'individu però es troba en fase assintomàtica. És a aquest nivell que es situen els sistemes de cribatge que inclouen antecedents i paràmetres clínics, ecogràfics o bioquímics descrits al capítol anterior. Per tal que sigui possible realitzar una prevenció secundària, cal que disposem d'intervencions eficaces per aplicar un cop

seleccionats els pacients mitjançant els sistemes de cribratge. En el cas del PP, per exemple, estratègies de prevenció secundària proposades són el cerclatge cervical, la progesterona vaginal o el pesari cervical en cas d'identificar una pacient amb cervix curt.

- **Prevenció terciària:** pretén disminuir l'impacte del procés un cop ja s'ha iniciat, per exemple amb l'aparició de símptomes, mitjançant l'aplicació terapèutica a diferents nivells. Aquest seria el cas del tractament tocolític i amb corticoides per la maduració fetal en el cas de clínica d'APP.

5.1 ESTRATÈGIES DE PREVENCIÓ SECUNDÀRIA PEL PP

5.1.1 Cerclatge Cervical

No existeixen dades suficients per recomanar un cerclatge cervical a les gestants amb alt risc de PP de manera global. Sí que hi ha subgrups ben descrits que es poden beneficiar de la col·locació d'un cerclatge:

- **Cerclatge indicat per història materna o cerclatge profilàctic:** en gestants amb tres o més pèrdues gestacionals tardanes, o bé 3 o més parts prematurs anteriors abans de les 34 SA, o bé tres o més pèrdues o parts prematurs anteriors, s'ha observat una reducció de la taxa de PP del 32 al 15 % amb la col·locació d'un cerclatge cervical profilàctic entre les 14 i les 16 SA, i, per tant, està indicat fer-ho. No hi ha evidència de benefici en la indicació d'un cerclatge cervical

profilàctic, en canvi, en pacients amb menys de 3 pèrdues o PP anteriors, o en gestants amb una conització prèvia o una malformació uterina. (*Rush RW et al., 1984; Lazar P et al., 1984; MRC/RCOG 1993*) En gestacions gemel·lars, la col·locació d'un cerclatge cervical per història materna no ha demostrat una reducció de la taxa de PP (*Rafael TJ et al., 2014*).

• **Cerclatge indicat per ecografia o cerclatge terapèutic:** No hi ha evidència que una gestant amb una gestació única i un cèrvix igual o inferior a 25 mm o a 15 mm obtingui un benefici amb l'aplicació d'un cerclatge cervical (*To et al., 2004; Berghella V et al., 2005*). En població gemel·lar, diversos estudis indiquen que no només no s'obté un benefici, sinó que demostren un increment del risc de PP del 36 al 75% (*Rafael TJ et al., 2014; Berghella V et al., 2005; Saccone G et al., 2015*). Malgrat això, un estudi de 2015 que randomitzava 140 gestacions gemel·lars amb cèrvix ≤ 25 mm entre inserció de cerclatge indicat per ecografia o no inserció, si bé no va demostrar milloria de la taxa de PP < 34 SA, sí que la va demostrar en el subgrup preestablert amb LC ≤ 15 mm (50,0% vs 79,5%), en la prolongació de la gestació en més de 4 setmanes, i en la taxa d'ingrés a UCI neonatal dels nadons (65.5% vs 82.9%); atès que aquest subgrup només el configuraven 71 pacients, calen estudis randomitzats més amplis per confirmar o desmentir aquestes troballes (*Roman A et al., 2015*). Si que hi ha una indicació per aquelles pacients que, tenint una història d'una o dues pèrdues de segon trimestre, o d'un o dos parts prematurs abans de les 34 SA, en algun

moment abans de les 24 SA presenten una LC inferior a 25 mm (Althuisius SM et al., 2001; Berghella V et al., 2005).

• **Cerclatge indicat per exploració física o cerclatge d'emergència:**
Aquest grup es defineix per la observació d'una dilatació cervical igual o superior a 1 cm entre les setmanes 14 i 26 de gestació. La col·locació d'un cerclatge d'emergència en aquest grup de pacients ha demostrat una reducció de la taxa de prematuritat del 67 al 38%, amb una millora dels resultats perinatals (Althuisius SM et al., 2003; Pereira L et al., 2007). En les gestacions gemel·lars, el cerclatge d'emergència té resultats similars als de les gestacions úniques, amb una disminució de la taxa de PP a qualsevol edat gestacional (<34 SA del 52.6% vs el 94.7%, <32 SA del 44.7% vs el 89.4%, <28 SA del 31.6% vs el 89.4%, <24 SA del 13.1% vs el 47.3%), de la mortalitat perinatal (27.6% vs 59.2%), i de la morbiditat neonatal (33.9% vs 90.5%), amb una prolongació mitjana de la gestació de 6,8 setmanes (Roman A et al., 2016). És, per tant, una pràctica clarament indicada (Rebarber A et al., 2014; Miller ES et al., 2014; Han MN et al., 2018); el nostre grup va publicar el 2016 els resultats de la sèrie de casos de cerclatge d'emergència en embarassos únics i gemel·lars a l'Hospital Maternoinfantil de la Vall d'Hebron, amb resultats concordants amb els de la literatura, fent especial èmfasi en la necessitat de descartar, mitjançant una amniocentesi prèvia al procediment, l'eventual existència d'una corioamnionitis subclínica (Bernabeu A et al., 2016).

5.1.2 Progesterona (Pg)

És sabut que la Pg té un paper important en la quiescència uterina per efecte directe sobre el miometri, així com per bloquejar l'efecte de les PG i l'estimulació α -adrenèrgica (da Fonseca et al., 2003). En múltiples estudis per la prevenció del PP la Pg s'ha administrat per via intramuscular i vaginal, en forma d'òvuls o crema. Ha demostrat eficàcia en la prevenció del PP i de morbimortalitat neonatal en gestants amb antecedents de PP, per via im i per via vaginal, amb cèrvix curt o en gestants amb antecedent sense seleccionar per LC (Meis PJ et al., 2003; da Fonseca et al., 2003; Dodd JM et al., 2013). En dones amb gestacions úniques asimptomàtiques amb cèrvix curt, la Pg també ha demostrat disminució de la taxa de PP i de la morbimortalitat neonatal (Fonseca et al., 2007; Hassan SS et al., 2011; Romero R et al., 2012). Posteriorment, el 2016, l'estudi OPPTIMUM, randomitzat multicèntric que incloïa més de 1200 pacients amb LC $<25\text{mm}$, amb test de fFN positiu, o antecedents de PP espontani, no mostrà diferències en la taxa de PP (Norman J et al., 2016). El 2018, però, es publicà un metaanàlisi "pacient a pacient" (individual patient data), que incloïa pacients de l'estudi OPPTIMUM i que tornava a demostrar disminució tant de la taxa de prematuritat com de la morbimortalitat neonatal en les gestacions úniques amb cèrvix curt (Romero R et al., 2018). En gestacions gemel·lars asimptomàtiques amb cèrvix curt, múltiples estudis randomitzats no havien pogut demostrar benefici amb l'administració de

Pg (Rouse DJ et al., 2007; Norman JE et al., 2009; Klein K et al., 2011; Rode L et al., 2011; Brizot ML et al., 2015; Brubaker SG et al., 2015), fins que un metaanàlisi de 2015, l'STOPPIT Trial, incloent 500 gestacions gemelars, que tampoc havia pogut demostrar diferències amb el tractament amb Pg, sí que va mostrar una disminució significativa dels mals resultats perinatals en aquelles que presentaven un cèrvix curt (Schuit E et al., 2015). Un estudi de 2016 va mostrar disminució de la taxa de PP i de la de la morbiditat neonatal amb l'administració diària de Pg vaginal en dosis de 400mg/24h (El-refaie W et al., 2016) i un metaanàlisi posterior, de 2017, incloent dades d'aquest estudi, va confirmar la reducció del PP i de la morbiditat neonatal, sobretot amb LC d'entre 10 i 20mm i a dosis de Pg de 400 mg/dia (Romero R et al., 2017). La Pg no ha demostrat eficàcia en la prevenció del PP després d'una APP (Borna S et al., 2008; Martínezde Tejada B et al., 2015; Palacio M et al., 2016).

5.1.3 Pesari cervical

El pesari cervical, com a suport extern pel cèrvix incompetent, va ésser introduït als anys 60 (Cross RG, 1959). El mecanisme d'acció no es coneix amb certesa, però generalment s'accepta la teoria que el cèrvix incompetent s'alinea centralment amb l'úter, sense cap suport, mentre que el pesari l'angula cap a la paret posterior de la vagina, transmetent el suport del pes de la gestació a la paret anterior

del segment uterí (Vitsky M, 1961; Arabin B et al., 2003; Figura 16). També s'ha plantejat la hipòtesi que el pesari, en la mesura que reforça externament el cèrvix i el manté tancat, podria reforçar la barrera immunològica entre les membranes ovulars i el medi vaginal (Jones G et al., 1998).

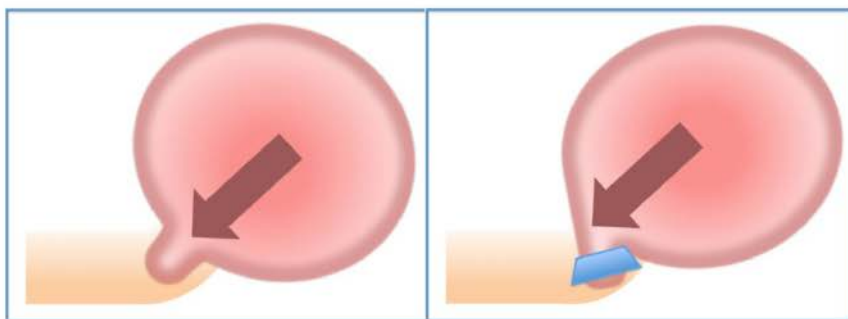


Figura 16. Esquema il·lustratiu de com el pesari cervical angularia el cèrvix cap a la cara posterior de la vagina transmetent el suport del pes de la gestació a la paret anterior del segment uterí.

Múltiples estudis retrospectius o casos-contròls s'havien publicat sobre l'ús del pesari cervical en gestants amb incompetència cervical, o amb risc elevat de PP per altres motius, bàsicament antecedents de prematuritat, apuntant bons resultats, com recull la Dra. Julianne Newcomer a la seva revisió (Newcomer J, 2000). Fins aquell moment, només s'havia utilitzat el pesari cervical en un estudi prospectiu randomitzat, comparant-lo amb el cerclatge cervical com a tractament per la incompetència cervical, sense trobar diferències significatives en la taxa de PP entre ambdues estratègies terapèutiques (Foster F et al., 1986).

No va ser fins l'any 2003 que va aparèixer la primera publicació sobre l'ús del pesari cervical per la prevenció del PP en gestants amb un escurçament cervical ($LC \leq 25$ mm) diagnosticat ecogràficament al segon trimestre (Arabin B et al., 2003). Es tractava d'un estudi de casos-controls prospectiu que incloïa gestacions simples i gemel.lars en grups separats, i reportava molt bons resultats amb la inserció del pesari, amb una reducció significativa de la taxa de prematuritat, tant en únics com en gemel.lars, enfront els controls, així com un increment significatiu de l'interval des de l'inclusió al part i de l'edat gestacional al part (Figura 17).

Table IV. Pregnancy outcome for each subgroup of the case-control study

Preterm birth	Singleton pregnancies (n=24)			Twin pregnancies (n=46)		
	Pessary (n=12)	No pessary (n=12)	Significance*	Pessary (n=23)	No pessary	Significance*
<28 weeks (n,%)	0	2 (17%)	ns	0	1 (4%)	ns
<32 weeks (n,%)	0	3 (25%)	ns	0	7 (30%)	p<0.001
<36 weeks (n,%)	0	6 (50%)	p<0.001	8 (35%)	12 (52%)	ns
Interval (days, mean/range) between TVS before treatment or controls and delivery	99 (70-134)	67 (2-130)	p=0.0184	85 (43-129)	67 (21-100)	p=0.001
Gestational age (weeks+days) at delivery (mean/range)	38 (36+6-41)	33+4 (26-38)	p=0.02	35+6 (33-37+4)	33+2 (24+4-37+2)	p=0.02

*Test: Mann-Whitney

Figura 17. Resultats gestacionals de l'estudi de casos-controls publicat per Arabin B et al. (J Perinat Med 2003; 31: 122-133).

La Dra. Brigitte Arabin reportava un conflicte d'interès important, éssent ella la propietària de la companyia de manufactura dels pesaris cervicals

dissenyats pel seu pare, de qui en reben el nom. El 2007 l'equip d'alt risc obstètric de la Vall d'Hebron va entrar en contacte amb la Dra. Arabin per rebre formació en la inserció de pesaris cervicals i el maneig posterior d'aquestes pacients amb ànim d'iniciar el primer estudi prospectiu randomitzat sobre l'ús del pesari d'Arabin en pacients amb gestacions úniques, asimptomàtiques, que presentaven a l'ecografia morfològica rutinària del segon trimestre un cèrvix ≤ 25 mm (PECEP-Trial, PEsari Cervical per Evitar Prematuritat). L'any 2010 va aparèixer una revisió Cochrane sobre l'ús del pesari cervical que conclouia que no es disposava d'evidència suficient per recomanar-ne l'ús i encoratjava a la publicació d'estudis randomitzats. Parlava, en aquell moment de tres assajos clínics randomitzats pendents de finalitzar, entre els quals hi havia el del nostre grup (*Abdel-Aleem H et al., 2010*).

Durant el desenvolupament d'aquest estudi es va fer necessària una bona monitorització de la LC de les pacients del grup pesari, ja que l'ombra ecogràfica que el pesari de silicona projectava sobre el cèrvix en dificultava la mesura, i per tant, potencialment, podia interferir en el maneig que se'ls realitzava a aquest grup de pacients, ja que davant un escurçament cervical podia ser necessari l'establiment de tractament tocolític, l'administració de corticoides per maduració fetal, o el plantejament d'altres opcions terapèutiques, igual com es feia amb el grup control (*Figura 18*). Vam descriure i validar una metodologia per la mesura de la LC en pacients portadores de pesari cervical, que

fou publicada el 2011, que consisteix en fer lliscar el transductor per la paret posterior de la vagina fins a fer-lo entrar dins l'anell del pesari, de tal manera que quedi recolzat al llavi anterior del cèrvix i permeti una visió completa del canal cervical (Goya M et al., 2011; Figura 19; Figura 20).



Figura 18. Mala visualització del cèrvix per via transvaginal en una pacient portadora de pesari cervical, amb l'ombra del pesari dificultant la mesura de la LC, de Goya M et al., *Ultrasound ObstetGynecol.* 2011;38(2):205-9.

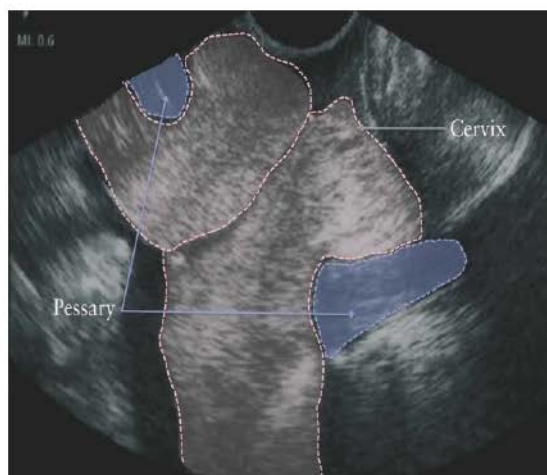


Figura 19. Correcta visualització del cèrvix mitjançant la nova tècnica, que permet una correcta visualització de tota la longitud del canal cervical (ombrejat en rosa), i on s'aprecia l'ombra del pesari (ombrejat en blau), de Goya M et al., *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(2):205-9.

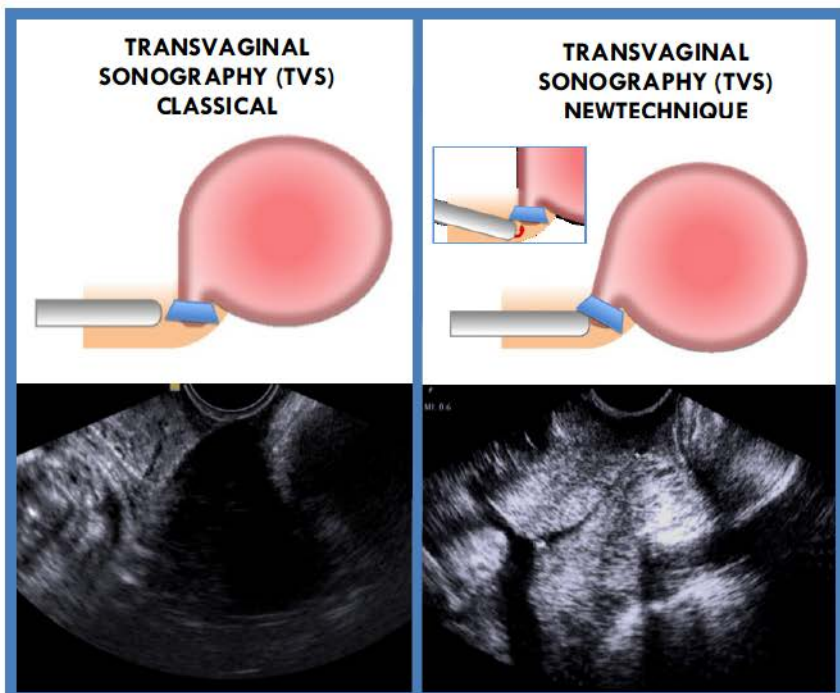


Figura 20. Esquema il·lustratiu de la nova tècnica de mesura de la LC en portadores de pesari cervical descrita a Goya M et al., *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(2):205-9.

L'estudi PECEP, que un cop culminat fou publicat a la revista *The Lancet* el 2012, comparava la taxa de PP <34SA en 380 pacients asimptomàtics, amb gestacions úniques i cèrvix ≤ 25 mm al segon trimestre, randomitzades en dos grups, pesari i actitud expectant, ja que en el moment del disseny de l'estudi, el 2007, cap estratègia de prevenció (ni el cerclatge cervical ni la Pg) havien demostrat sòlidament ser útils en la prevenció del PP en aquest grup de gestants, ni en gestacions gemel·lars amb les mateixes característiques.

Es va demostrar una reducció en el grup pesari estadísticament significativa de la taxa de prematuritat global (Figura 21), de la de PP <34 SA (27% vs 6%), de la necessitat de tractament tocolític i d'administració de corticoides per maduració fetal, en la taxa de RPMP i en la de morbiditat neonatal (Figura 22). (Goya M et al., 2012).

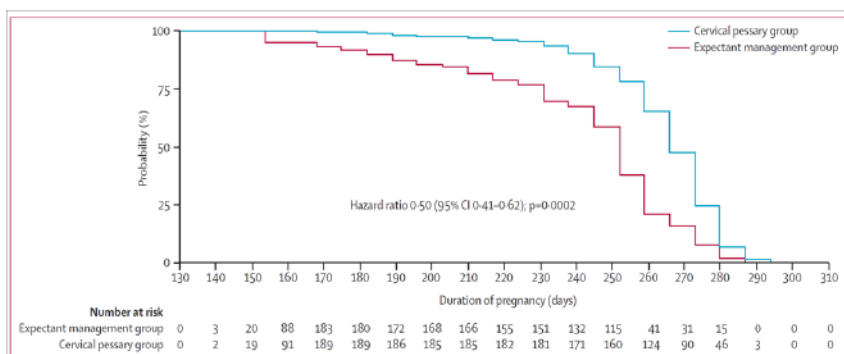


Figura 21. Corba Kaplan-Meier de la probabilitat de continuïtat de la gestació sense part en el grup pesari i en el grup control, de Goya M et al., Lancet. 2012;379(9828):1800-6.

El 100 % de les pacients portadores de pesari cervical van reportar un fluxe vaginal abundant inodor i sense altres símptomes acompanyants, sense diferències en la taxa d'infecció vaginal ni de corioamionitis, i només en un cas es va requerir la retirada del pesari per discomfort de la pacient.

L'encomesa d'aquest estudi va marcar l'inici d'una línia d'investigació basada en la prevenció del PP mitjançant pesari cervical, que el nostre grup clínic i investigador ha continuat amb èxit fins a dia d'avui, de la

que en formen part els dos articles publicats que componen la present tesi doctoral.

	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

Figura 22. Taula de resultats gestacionals i perinatals dels dos grups de l'estudi PECEP-Trial, publicat per Goya M et al., *Lancet*. 2012;379(9828):1800-6.

Posteriorment a la publicació de l'estudi PECEP, altres assajos clínics randomitzats utilitzant pesaris cervicals per prevenir el PP han estat publicats per altres grups, amb resultats diversos.

El primer va ser publicat el 2013 pel grup de Hong Kong (*Hui SY et al., 2013*). Amb un disseny similar i randomitzant 108 pacients, no van descriure diferències significatives en la taxa de PP ni en la de morbimortalitat perinatal. Sorprenentment, la taxa de PP <34 SA del grup control va ser només del 5,5%, mentre que en el grup pesari va ser del 9,9%. Inicialment esperaven una taxa de PP al grup control del 8%, pel que el càlcul del nombre de pacients a randomitzar era de 1120, per tant es van reclutar tant sols un 10% de les pacients necessàries. La taxa de PP <34 SA esperada per gestacions úniques amb LC ≤ 25 mm al segon trimestre és del 26,5%, i amb el tractament amb Pg s'aconsegueix disminuir a un 17%, segons es descriu al metanàlisi pacient a pacient publicat per Romero R. i cols. sobre la disminució del PP amb Pg en gestacions úniques amb cèrvix curt que inclou 974 pacients (*Romero R et al., 2018*), si bé tant els punts de tall de la LC com la taxa de PP varien enormement segons la població. Van decidir aturar l'estudi en base a un anàlisi intermig en observar que entre les 108 pacients randomitzades fins al moment no hi havia diferències en la taxa de PP.

Seguidament es publicà un estudi liderat pel grup del Prof. Nicolaides (Gran Bretanya) el 2017 (*Nicolaides KH et al., 2016*). Es tracta d'un estudi multicèntric internacional, randomitzant 932 casos de gestacions úniques

assimptomàtiques amb $LC \leq 25$ mm en grup pesari i grup expectant. No va evidenciar reducció en la taxa de PP abans de les 34SA ni de la morbiditat neonatal.

Són diversos els aspectes que diferencien el disseny d'aquest estudi del del PECEP-Trial. El principal punt, i el més rellevant, és que a les pacients que a la randomització, o en algun moment del seguiment, presentaren una $LC \leq 15$ mm se'ls va prescriure Pg vaginal fins a les 33⁶ SA, fet que comportà que gairebé la meitat de les pacients dugueren Pg com a tractament concomitant en els dos grups (aproximadament un 35% des de la randomització i un 10% durant el seguiment). Ja hem descrit que la Pg és eficaç en la reducció del PP en aquest perfil de pacients, per tant es podria haver emmascarat el potencial efecte beneficiós del pesari en aquestes pacients. Entre les que no van rebre Pg, és a dir, entre les que tenien o mantenien un cèrvix > 15 mm, no es van demostrar diferències entre els dos grups pel que fa a la taxa de $PP < 34SA$, tot i que només un total de 24 pacients van presentar un $PP < 34 SA$ en aquest grup. La taxa de $PP < 34 SA$ del grup control va ser del 4,5% (11 pacients) i la del grup pesari del 5% (13 pacients), però, així mateix, és conegut també que les pacients amb LC entre 15 i 25 mm ténen una taxa de PP inferior, entorn el 5%, enfront el 34,4% de $PP < 34 SA$ de les que presenten una $LC \leq 15mm$ (Fonseca EB et al; 2007). Amb aquesta prevalença, probablement una mostra major de 506 pacients hauria estat necessària per mostrar diferències significatives. De les pacients que

concomitantment van rebre Pg, és a dir, que tenien un cèrvix ≤ 15 mm, 42 del grup pesari (20,9%), i 39 del grup control (18%) van presentar PP < 34 SA. Aquests resultats es corresponen amb els obtinguts amb el tractament amb Pg en aquest grup de pacients, que aconseguia reduir la taxa de PP de 34,4 a 19,2% (Fonseca EB et al., 2007). El mateix equip investigador decriu una taxa esperada de PP < 34 SA del 44% per les pacients amb LC ≤ 10 mm i del 23% per les pacients amb LC d'11 a 15 mm, i esperaven trobar-ne un nombre igual de cada grup, per tant, per pacients amb LC ≤ 15 mm esperaven una taxa de PP < 34 SA del 33,5%.

Paral·lelament, els investigadors d'aquest estudi reporten una elevada taxa de retirada del pesari abans de les 34SA, del 24,5%, de les quals un 22% fou per part, però un 36% per RPMP (que no era motiu de retirada del pesari en el PECEP, a no ser que paral·lelament es desencadenés un treball de part que no respongués al tractament tocolític), un 22% per discomfort de la pacient (mentre que només una pacient de l'estudi PECEP ($< 1\%$) va requerir retirada precoç del pesari per discomfort), i un 16% per fluxe vaginal, que ja s'ha descrit anteriorment que ocorre en la immensa majoria de les pacients portadores de pesari sense incrementar la taxa d'infecció vaginal.

Així mateix presenta una elevada taxa de tractament antibiòtic entre les pacients del grup pesari (33,5%), comparades amb les del grup control (23,7%), si bé no s'informa si aquesta diferència és estadísticament

significativa o no. En canvi, reporta que no hi ha diferències significatives en la taxa d'infecció vaginal. Atès que cada vegada es dóna més rellevància al paper del microbioma vaginal en relació al PP, resta per escatir si el tractament amb antibiòtic pot alterar aquest microbioma i modificar la taxa de prematuritat.

La mostra requerida calculada inicialment era de 1600 pacients, i finalment es va realitzar l'anàlisi amb 932 casos. L'estudi es realitzà en 16 centres diferents, alguns d'ells remots del Regne Unit, i amb inclusió de pocs casos en alguns. Es refereix que els investigadors havien rebut entrenament pràctic en la col·locació del pesari, però no en el seguiment ni en la retirada; això, juntament amb l'elevada taxa de retirada del pesari, i de tractament antibiòtic en el grup d'estudi, fan pensar que potser alguns investigadors no disposaven d'experiència en el maneig de pacients portadores de pesari cervical.

En referència a l'experiència en la inserció i retirada del dispositiu i el maneig posterior de les pacients portadores de pesari cervical, es presentà al 14th World Congress in Fetal Medicine de 2015 un treball del grup brasiler del Dr. Franca, que reportava que en el context d'un estudi amb pacients portadores de pesari cervical, en 4 anys de treball s'apreciava una significativa millora dels resultats obstètrics (durada de la gestació) i perinatals (pes en néixer) entre les pacients incloses els primers 18 mesos d'estudi i les pacients incloses els últims dos anys i mig, seguint exactament el mateix protocol d'actuació, i sense que altres

factors com l'edat, la paritat, la LC o l'edat gestacional al diagnòstic de cèrvix curt fóssin diferents entre els dos grups. Atribuïen aquesta milloria a la corba d'aprenentatge en el maneig tant del dispositiu com de les pacients que en són portadores, posant damunt la taula un aspecte del pesari cervical que no s'havia plantejat fins aleshores, i que probablement s'havia menystingut, però que de ben segur serà objecte d'estudi i de publicacions en el futur. (Franca MS et al., 2015)

El 2017 un metaanàlisi liderat pel Dr. Berghella incloïa els tres estudis comentats (Goya M et al., 2012; Hui SY et al., 2013; Nicolaidis KH et al., 2016), sense mostrar diferències en la taxa de PP <34 SA ni en la morbimortalitat fetal, si bé en la discussió destaca les diferències entre els diferents protocols d'estudi, posant especial èmfasi en l'entrenament i en l'aplicació de Pg com a tractament concomitant en el cas de l'estudi de Nicolaidis i cols., que per altra banda aportava més del 50% de les pacients al metanàlisi (932/1420) i per tant dominava l'estadística. (Saccone G et al., 2017)

La mateixa Dra. Saccone publicà també el 2017 un assaig clínic randomitzat que incloïa 300 pacients amb gestacions úniques, assintomàtiques, i amb cèrvix ≤ 25 mm al segon trimestre, sense antecedents de PP, incloses i tractades en un únic centre de Nàpols, Itàlia, randomitzades en dos grups, pesari i control (Saccone G et al., 2017). En aquest estudi, les pacients d'ambdós grups amb cèrvix ≤ 20 mm (88.7% al grup pesari i 83.3% al grup control) van rebre concomitantment

200 mg de Pg vaginal diaris. En el càlcul de la massa mostral ténen en compte aquest aspecte i calculen una taxa de PP <34 SA del 25% per aquest grup de pacients amb LC \leq 20 mm rebent Pg del grup control. Finalment la taxa de PP <34 SA en aquest grup va ser del 16,8%, mentre que en el grup pesari del 7,5%, amb diferències estadísticament significatives. Aquesta significació es manté en el subrup de pacients amb LC \leq 10 mm, amb una taxa de PP <34 SA del 5,4% en el grup pesari i del 23,8% en el grup control. Pel total de pacients, la taxa de PP <34 SA va ser del 7,3% en el grup pesari i del 15,3% en el grup control, amb diferències estadísticament significatives. També mostrà diferències significatives favorables al pesari en la taxa de PP <37 SA, l'edat gestacional al part, el pes en néixer, la taxa d'ingrés del nounat a la UCI neonatal, i al compost de mals resultats perinatals. La taxa de tractament antibiòtic per infecció vaginal va ser d'aproximadament el 22-25% en ambdós grups, i en cap cas es va requerir la retirada del pesari per discomfort de la pacient o per fluxe vaginal. Els investigadors van rebre un exhaustiu entrenament, segons els autors, en el maneig del pesari cervical. Aquest estudi té punts en comú amb l'estudi PECEP (equip investigador entrenat, baixa taxa de retirada del pesari, baixa taxa de tractament antibiòtic) i amb el del Prof. Nicolaidis (tractament amb Pg concomitant), si bé és el primer que inclou tan sols pacients sense antecedents de PP. Així com amb l'estudi del Prof. Nicolaidis del 2016 consideràvem que l'efecte de la Pg podia estar emmascarant el del

pesari, els resultats de la Dra. Saccone indiquen que l'addició del pesari al tractament amb Pg podria millorar-ne els resultats, especialment en pacients amb cèrvix molt curt (≤ 10 mm), si més no, en pacients sense PP previ.

El 2018 l'equip del Prof. Berghella publicà els resultats d'un assaig clínic prospectiu randomitzat conduït als EUA, però utilitzant un pesari diferent del d'Arabin: el pesari Bioteque, dissenyat per al prolapse uterí lleu, amb un diàmetre dels anells interns superior i inferior similars al d'Arabin, però una alçada sensiblement inferior (Dugoff L et al., 2018; Figura 23).

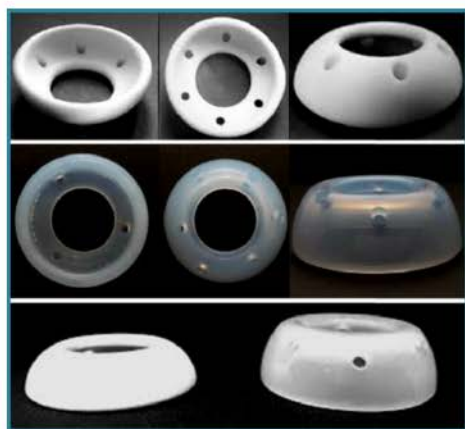


Figura 23. A la primera fila, diferents vistes del pesari de Bioteque, utilitzat en l'estudi de Dugoff; a la segona fila, diferents vistes del pesari d'Arabin, utilitzat a la resta d'estudis; a la tercera fila, comparativa de l'alçada d'ambdós models, Bioteque a l'esquerra i Arabin a la dreta, on s'aprecia la diferència d'alçada. (Dugoff L et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;51(5):573-579)

Aquest treball tenia un disseny molt similar al de Saccone i cols.: gestants asimptomàtiques, sense antecedent de PP, amb cèrvix ≤ 25 mm al segon trimestre, i amb Pg vaginal concomitant si el cèrvix era ≤ 20 mm a la randomització, i professionals que habien rebut formació en la inserció de pesaris cervicals. Va ser aturat amb el 50% de les pacients

reclutades, i no va mostrar diferències ni es la taxa de PP <34 SA ni en la morbiditat perinatal. La limitació principal d'aquest treball és la diferència en el dispositiu utilitzat, tal i com descriuen els propis autors, així com l'aturada precoç de l'estudi.

Pel que fa a la població gemel·lar, la utilitat del pesari cervical també és controvertida.

L'any 2013 es va publicar el ProTWIN Trial, un assaig clínic randomitzat dut a terme a 40 maternitats d'Holanda, que randomitzava 813 gestacions gemel·lars asimptomàtiques al segon trimestre, no seleccionades per LC, en dos grups: inserció de pesari vs. seguiment convencional. No es van apreciar diferències significatives en el resultat principal, que era un compost de mals resultats perinatals. (Liem S et al, 2013) Malgrat això, i com estava preestablert al disseny del treball, les 133 pacients amb una LC inferior al percentil 25 (en aquesta població era de 38 mm) sí que van mostrar una reducció significativa de mals resultats perinatals amb la inserció d'un pesari (compost de mals resultats perinatals 12% vs. 29%; mortalitat perinatal 3% vs 18%), així com un augment significatiu de l'edat gestacional al part, i una disminució, també significativa, del risc de PP < 28 SA (4% vs. 16%) i del part <32 SA (14% vs. 29%), no així del part <37 SA (64 vs. 78%) (Figura 24).

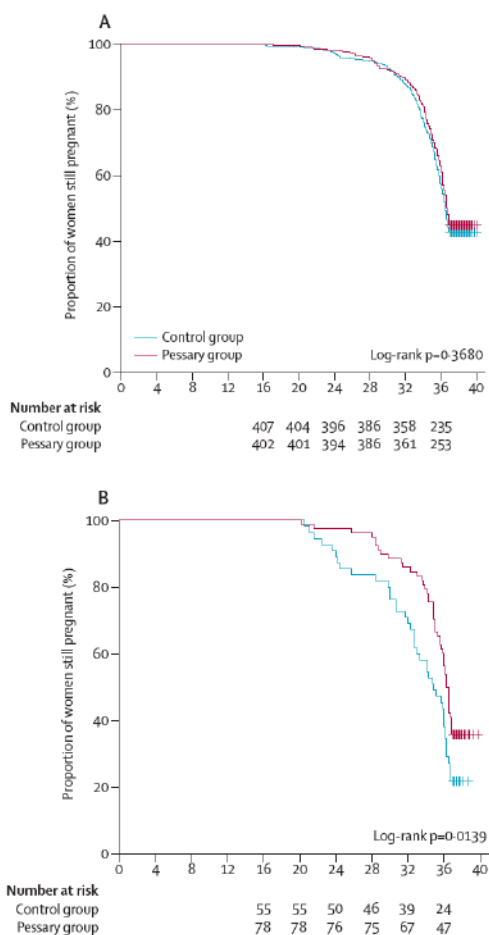


Figura 24. Corbes Kaplan Meier de la proporció de continuació de la gestació en (A) totes les gestants, (B) gestants amb LC <38 mm, en vermell del grup pesari, i en blau del grup control. De Liem S et al., Lancet. 2013 Oct 19;382(9901):1341-9.

L'any 2014, el mateix grup, i basant-se en dades del mateix ProTWIN Trial, va publicar un estudi amb l'anàlisi cost-eficàcia de la intervenció amb el pesari cervical en gestacions gemel.lars (Liem S et al., 2014).

Els costos associats a ambdós grups van ser similars pel total de gestants randomitzades. En el subgrup amb LC inferior al percentil 25, en el que el pesari va demostrar una disminució significativa de resultats adversos perinatal, els costos associats a l'atenció de les pacients del grup control, principalment de l'atenció postpart dels nadons, van ser sensiblement superiors, malgrat que aquesta valoració dels costos es va restringir a només sis setmanes postpart.

Posteriorment a aquests resultats prometedors, un estudi prospectiu randomitzat multicèntric internacional de l'equip del Prof. Nicolaides, amb un disseny similar al del ProTWIN Trial, va ser publicat el 2015, involucrant 1180 gestacions gemel.lars, de 12 països diferents, assintomàtiques al segon trimestre, sense seleccionar per LC, randomitzades en dos grups: pesari vs. no pesari (Nicolaides KH et al., 2016).

No es van identificar diferències entre els dos grups ni en la taxa de PP <34 SA (13,6% al grup pesari vs. 12,9% al grup control, congruent amb la taxa de PP <34 SA esperada en el càlcul mostral del 13%), ni en cap altre resultat secundari, incloent la morbiditat perinatal.

En el subgrup de pacients amb LC ≤ 25 mm a la randomització (214 casos), tampoc es van evidenciar diferències significatives (PP <34 SA al grup pesari del 31,1% vs. 25,9% al grup control). La taxa de PP <34 SA en el grup control és inusualment baixa per gestacions gemel.lars

amb cèrvix curt, comparada amb la de la literatura, que oscil·la entre el 35 i el 50% segons les sèries (Souka AP et al., 1999; Klein K et al., 2008; Conde-Agudelo A et al., 2010; Lim AC et al., 2011). La taxa de retirada del pesari abans de les 34 SA també fou alta, del 23,3%, malgrat que no en reporten la setmana de gestació a la retirada, ni el percentatge de LC curta en aquest grup. Si fos elevat, i el pesari s'hagués retirat properament a la inserció, podria explicar parcialment les diferències en els resultats entre aquest estudi i l'anterior. Així mateix, els propis autors descriuen com una limitació del treball el fet que foren molts els professionals implicats en la inserció i maneig d'aquestes pacients, i que, a diferència de la capacitació per la mesura de la LC, no havien rebut formació per fer-ho.

5.1.4 Comparativa entre les diferents estratègies de prevenció.

Pocs estudis s'han realitzat comparant les diferents estratègies de prevenció. En gestants amb antecedent de PP, gestacions úniques i cèrvix curt, un treball de 2013, en el que va participar el nostre grup investigador, comparant les tres estratègies de prevenció exposades (cerclatge, pesari i Pg) no va demostrar diferències en l'eficàcia entre les tres intervencions (Alfirevic Z et al., 2013). Un estudi de 2018, comparant Pg vaginal amb cerclatge cervical en gestants amb gestacions úniques, antecedents de PP i cèrvix curt, tampoc va mostrar diferències entre ambdues estratègies (Conde-Agudelo A et al., 2018).

5.2 ESTRATÈGIES DE PREVENCIÓ SECUNDÀRIA APLICADES A LES PRINCIPALS POBLACIONS D'ALT RISC DE PP (Taula 9).

	CERCLATGE CERVICAL			PROGESTERONA	PESARI CERVICAL
	Indicat per Història	Indicat per ecografia	Indicat per exploració		
ANTEC. DE PP	<i>Rush RW, 1984 Lazar P, 1984; MRC/RCOG 1993</i>			<i>Meis PJ, 2003 Da Fonseca EB, 2003 Dodd JM, 2013 Norman J, 2016</i>	
CÈRVIX CURT		<i>To MS., 2004 Berghella V, 2005</i>		<i>Fonseca EB, 2007 Hasnan SS, 2011 Romera R, 2012 Dodd JM, 2013 Norman J, 2016 Romera R, 2018</i>	<i>Goya M, 2012 Hui SY, 2013 Nicolaidis KH, 2016 Saccane G, 2017 Dugoff L, 2018</i>
ANTEC PP + CÈRVIX CURT		<i>Althausius SM, 2001 Berghella V, 2005 Alfirevic Z, 2013 Conde-Agudelo A, 2018</i>	<i>Althausius SM, 2003 Pereira L, 2007</i>	<i>Alfirevic Z, 2013 Conde-Agudelo A, 2018</i>	<i>Alfirevic Z, 2013</i>
G E M E L L A R S	NO SEL. PER LC	<i>Rafael TJ, 2014</i>		<i>Dodd JM, 2013 Rouse DJ, 2007 Norman JE, 2009; Klein K, 2011 Rode L, 2011; Brizot ML, 2015; Brubaker SG, 2015 Schuit E, 2015</i>	<i>Liem S, 2013 Nicolaidis KH, 2016</i>
	CÈRVIX CURT	<i>Rafael TJ, 2014 Berghella V, 2005 Saccane G, 2015 Raiman A, 2015 (si LC ≤1.5 mm)</i>	<i>Rebarber A, 2014 Miller ES, 2014 Bernabeu A, 2016 Roman A, 2016 Han MN, 2018</i>	<i>Schuit E, 2015 El-refaie W, 2016 Romera R, 2017</i>	<i>Liem S, 2013 Nicolaidis KH, 2016</i>
POST APP				<i>Borna S, 2008 Martinez de Tejada B, 2015 Palacio M, 2016</i>	

Taula 9. Quadre il·lustratiu de l'evidència científica disponible en referència a l'eficàcia de les diferents estratègies de prevenció plantejades, en funció dels principals grups de risc de PP, en verd quan l'estretègia ha demostrat eficàcia, en vermell quan no n'ha demostrat.

6. PLANTEJAMENT GENERAL I JUSTIFICACIÓ DE LA TESI

El PP és la principal causa de morbiditat neonatal actualment. Malgrat els avenços realitzats, tant en obstetrícia com en neonatologia, no s'ha aconseguit una reducció significativa de la taxa de PP ni del seu impacte negatiu en la morbiditat perinatal.

La prevenció del PP s'ha centrat en estratègies de prevenció secundària, atès que la prevenció primària, que seria evidentment preferible, és difícil en el PP per diversos motius. El primer és que molts dels factors de risc identificats pel PP són inherents a la pacient, i per tant, no modificables (raça, ètnia, edat materna, etc.). El segon, i no menys important, és que, malgrat la gran quantitat de factors de risc associats al PP descrits, tant sols un 25-30% de pacients que ténen un PP presenten factors de risc. L'evidència científica disponible indica que la LC ecogràfica és el millor i més precoç predictor de PP, però, per establir una prevenció secundària eficaç vinculada a un marcador o sistema de cribatge, és imprescindible disposar d'una intervenció eficaç per reduir la taxa de PP. Així doncs, s'han plantejat diferents estratègies de prevenció secundària per evitar l'aparició del PP, principalment el cerclatge cervical, l'administració de progesterona, i la inserció d'un pesari cervical.

Des de l'any 2007, el grup investigador de prevenció de la prematuritat de l'Hospital Maternoinfantil de la Vall d'Hebrón, a Barcelona, treballa

en una línia de recerca centrada en la prevenció de la prematuritat en gestants asimptomàtiques amb cèrvix curt mitjançant pesaris cervicals d'Arabin. L'any 2007, quan es va iniciar aquesta línia d'investigació, cap estratègia de prevenció havia demostrat eficàcia en la prevenció del PP en gestants asimptomàtiques amb cèrvix curt al segon trimestre, ni en gestacions úniques ni en múltiples. El cerclatge cervical havia mostrat els mateixos resultats que l'absència de tractament en pacients amb gestacions úniques i cèrvix curt en un assaig clínic. La progesterona, vaginal o intramuscular, presentava resultats contradictoris en aquesta població, i, si bé algun estudi es mostrava una disminució en la taxa de PP amb l'administració de progesterona, no s'apreciaven diferències pel que fa a la morbiditat neonatal. El pesari cervical havia mostrat resultats prometedors, tant en gestacions úniques com gemel·lars, en estudis retrospectius i cas-control. Una revisió Cochrane encoratjava a la realització d'assajos clínics prospectius randomitzats per escatir-ne l'eficàcia. Va ser en aquest context que es va dissenyar l'estudi PECEP, que valorava l'eficàcia del pesari cervical versus el control habitual en la prevenció del PP en gestants asimptomàtiques amb gestacions úniques i cèrvix curt al segon trimestre.

Va ser aleshores que l'equip es va qüestionar si el pesari cervical també podia ser d'utilitat en altres poblacions que, tenint un cèrvix curt, sumessin un altre factor de risc que les convertís en gestacions de molt alt risc per PP, com podrien ser, per exemple, la subpoblació de pacients

amb antecedents previs de PP, la població de gestacions gemel.lars, o la de pacients que presenten un episodi d'amença de part prematur durant la gestació.

Per tot això es van dissenyar dos nous protocols d'estudi: el PECEP-Retard Trial, conduït de 2007 a 2014, que valorava la utilitat del pesari cervical en la prevenció del PP en gestacions úniques que, després d'una amença de part prematur inhibida amb tocolisi, romanien asimptomàtiques però amb un cèrvix curt, i el PECEP-Twins Trial conduït de 2011 a 2014, que valorava la utilitat del pesari cervical en la prevenció del PP en gestacions gemel.lars asimptomàtiques que presentaven un cèrvix curt al segon trimestre.

Les publicacions a les que van donar lloc aquests dos treballs són les que configuren aquesta tesi doctoral, presentada com a compendi de publicacions.

**2a
PART**

HIPÒTESI

Aquesta tesi doctoral es planteja en base a les següents hipòtesis:

- 1) La taxa de PP actualment es manté elevada, malgrat les millores en la identificació de factors de risc pel PP; en les pacients que presentin factors de risc, el desenvolupament d'estratègies de prevenció secundària de la prematuritat eficaces disminuirà la taxa de PP.
- 2) La longitud cervical ecogràfica, mesurada per via vaginal entre les 18 i 22 SA, és el millor predictor de PP en gestants asimptomàtiques, tant en gestacions úniques com en gestacions gemel.lars, en una relació inversa: a menor LC, major risc de PP.
- 3) Les gestacions gemel.lars representen un grup d'alt risc per PP, amb una taxa de PP <34 SA global en aquesta població del 15-20%.Les gestacions gemel.lars asimptomàtiques i amb cèrvix curt presenten una taxa de PP <34 SA especialment elevada, que oscil.la entorn el 40-60%, segons les sèries.
- 4) Les gestants que presenten un o més d'un episodi/s d'amenaça de PP durant la gestació, malgrat que romanguin asimptomàtiques posteriorment, presenten una taxa de PP augmentada, que oscil.la entre el 25 i el 30%. Un cèrvix curt és un factor predictor de PP en aquest grup de pacients.

- 5) La inserció d'un pesari cervical és útil en la disminució de la taxa de PP en gestacions assintomàtiques, úniques i gemel.lars, amb cèrvix curt, com semblen indicar alguns estudis cas-control de mida mostral petita.

- 6) La inserció d'un pesari cervical pot disminuïr la taxa de PP en les gestacions gemel.lars assintomàtiques que presenten cèrvix curt al segon trimestre, i en les gestacions úniques que romanen assintomàtiques i amb un cèrvix curt després d'un episodi d'amenaça de part prematur.

- 7) La disminució de la taxa de PP secundària a l'ús del pesari cervical en aquestes poblacions de molt alt risc de PP comportarà, al seu temps, una disminució de la morbimortalitat neonatal.

- 8) El pesari cervical, com a suport del cèrvix, comportarà una disminució de complicacions obstètriques associades a aquestes pacients d'alt risc, com l'elevada taxa de RPMP, d'ingrés per APP i de requeriment de tocolisi.

**3ra
PART**

OBJECTIUS

OBJECTIU PRINCIPAL

- 1) L'objectiu principal d'aquesta tesi doctoral ha estat avaluar si, mitjançant la inserció d'un pesari cervical, la taxa de PP espontani abans de les 34 SA és inferior que en els controls sense pesari en:
 - a. Gestants asimptomàtiques amb gestacions gemel·lars que a l'ecografia rutinària del segon trimestre mostraven una longitud cervical ≤ 25 mm (*Estudi 1*).
 - b. Gestants amb gestacions úniques que, després del tractament exitós amb tocolisi d'un episodi d'amenaça de PP, romanien asimptomàtiques i amb un cèrvix curt (≤ 25 mm abans de les 29⁶ SA i ≤ 15 mm de les 30⁰ a les 33⁶ SA) (*Estudi 2*).

OBJECTIUS SECUNDARIS

- 1) Avaluar i comparar la taxa de PP espontani abans de les 28 i de les 37 SA, així com l'edat gestacional al part i la latència al part des de la randomització de les gestants del grup pesari i de les gestants del grup control (*Estudis 1 i 2*).

- 2) Comparar la taxa de RPMP i de corioamnionitis de les gestants del grup pesari amb la de les gestants del grup control (*Estudis 1 i 2*).
- 3) Comparar la taxa d'ingrés hospitalari matern per APP de les gestants del grup pesari amb les de les gestants del grup control (*Estudis 1 i 2*).
- 4) Comparar l'evolució de la mesura ecogràfica de la LC entre els dos grups durant el seguiment ambulatori de la gestació (*Estudi 2*).
- 5) Avaluar la taxa d'infeccions vaginals de les gestants portadores de pesari cervical i comparar-la amb la de les gestants del grup control, sense pesari cervical (*Estudis 1 i 2*).
- 6) Descriure els efectes materns adversos observats associats a la inserció d'un pesari cervical (*Estudis 1 i 2*).
- 7) Avaluar l'adhesió al tractament de les dones portadores de pesari cervical, així com el seu grau de satisfacció amb el pesari cervical com a estratègia preventiva (*Estudis 1 i 2*).
- 8) Comparar la taxa de baix pes en néixer dels nadons nascuts de les pacients portadores de pesari cervical amb el de les pacients del grup control sense pesari (*Estudis 1 i 2*).

- 9) Comparar la taxa de mortalitat intrauterina i mortalitat neonatal en el grup de pacients portadores de pesari cervical amb les del grup control sense pesari (*Estudis 1 i 2*).
- 10) Comparar la morbiditat neonatal global dels nadons nascuts de les pacients portadores de pesari cervical amb la dels nadons nascuts de les pacients del grup control sense pesari, incloent enterocolitis necrotitzant, hemorràgia interventricular, síndrome de distress respiratori, retinopatia i tractament per sepsi (*Estudis 1 i 2*).

**4a
PART**

**PUBLICACIONS:
MÈTODES I RESULTATS**

1. METODOLOGIA DEL PROJECTE D'INVESTIGACIÓ

El disseny del treball, la població objecte d'estudi i la metodologia utilitzada queden descrits als apartats “Materials and Methods” de cadascun dels articles publicats que componen aquesta tesi doctoral.

Aquests articles es troben a les pàgines següents tal i com han estat publicats a la literatura científica.

2. TREBALL REALITZAT: PUBLICACIONS

2.1 Estudi 1

“Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins).”

Maria Goya, Maria de la Calle, Laia Pratcorona*, Carme Merced, Carlota Rodó, Begoña Muñoz, Miquel Juan, Ariana Serrano, Elisa Llurba, Teresa Higuera, Elena Carreras**, Luis Cabero**, on behalf of the show PECEP-Twins Trial Group.*

Am J Obstet Gynecol. 2016 Feb;214(2):145-152.

**Equal contribution*

***Equal contribution*

PMID:26627728

DOI:[10.1016/j.ajog.2015.11.012](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.11.012)

Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins)

Maria Goya, MD, PhD; Maria de la Calle, MD, PhD; Laia Pratcorona, MD; Carme Merced, MD; Carlota Rodó, MD; Begoña Muñoz, MD, PhD; Miquel Juan, MD; Ariana Serrano, MD; Elisa Llurba, MD, PhD; Teresa Higueras, MD, PhD; Elena Carreras, MD, PhD; Luis Cabero, MD, PhD, on behalf of the PECEP-Twins TrialGroup

BACKGROUND: Spontaneous preterm birth (SPB) is the leading cause of perinatal morbidity and mortality. In twins, the rate of preterm birth is higher than in singletons; interventions to prevent preterm birth are needed in this high-risk population.

OBJECTIVE: We sought to test whether a cervical pessary reduces the preterm birth rate in twin pregnancies with sonographic short cervix.

STUDY DESIGN: A prospective, open-label, multicenter, randomized clinical trial was conducted in 5 hospitals in Spain. The ethics committees of all participating hospitals approved the protocol. The trial was registered as ClinicalTrials.gov, number NCT01242410. Eligible women were scanned in Spain. The primary outcome was SPB <34 weeks of gestation. Neonatal morbidity and mortality were also evaluated.

RESULTS: Cervical length was measured in 2287 women; 137 pregnant women with a sonographic cervical length \leq 25 mm (of 154 detected with a short cervix) were randomly assigned to

receive a cervical pessary or expectant management (1:1 ratio). SPB <34 weeks of gestation was significantly less frequent in the pessary group than in the expectant management group (11/68 [16.2%] vs 26/66 [39.4%]; relative risk, 0.41; 95% confidence interval, 0.22-0.76). Pessary use was associated with a significant reduction in the rate of birthweight <2500 g ($P = .01$). No significant differences were observed in composite neonatal morbidity outcome (8/136 [5.9%] vs 12/130 [9.1%]; relative risk, 0.64; 95% confidence interval, 0.27-1.50) or neonatal mortality (none) between the groups. No serious adverse effects associated with the use of a cervical pessary were observed.

CONCLUSION: The insertion of a cervical pessary was associated with a significant reduction in the SPB rate. We propose the use of a cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies of mothers with a short cervix.

Key words: cervical length, neonatal morbidity and mortality, prematurity, preterm birth, short cervix, twins

Introduction

Spontaneous preterm birth (SPB) is a major risk factor for perinatal morbidity and mortality in twin gestations (more than half result in premature births). The frequency of twin gestations has increased over the years, from 19.8/1000 births in 1980 to 33.1/1000 births in 2012.¹ The increased risk for adverse outcomes in twin gestations is largely attributed to preterm birth and the rates in twins are 5-6 times higher.² A short cervix (<25 mm) is associated with early and very early preterm birth in twins, and 15% of women with twin gestations have a cervix \leq 25 mm.^{3,4} This measurement has become the method of choice for screening asymptomatic pregnant women at risk for preterm birth <24 weeks of gestation both in twin and singleton pregnancies; this is based on a systematic review and metaanalysis.⁵

Current options for the management of patients with a short cervix are: vaginal progesterone,^{6,9} cervical cerclage,^{10,11} and cervical pessary.^{11,12} A systematic review and metaanalysis showed that vaginal progesterone reduced the rate of preterm delivery in twins in cases of maternal short cervix by 30%, which was not statistically significant; however, a reduction was observed in the rate of neonatal morbidity¹³ and confirmed recently.¹⁴ Cervical cerclage has been reported to increase the frequency of adverse outcome in twin gestations.^{15,16} A cervical pessary to support the cervix in pregnant women with cervical insufficiency was introduced in 1960. Since then, several studies in pregnant women with cervical insufficiency have been published¹⁷⁻²⁰; however, most were retrospective or case-control. In the study by Arabin et al,²¹ the use of the pessary in pregnant women with short cervical length (CL) on ultrasound reduced the risk of spontaneous birth, with a decrease being

observed in the preterm birth rate in both singleton and twin pregnancies, in cases of maternal CL \leq 25 mm.

A cervical pessary is a silicone ring with a smaller diameter to be fitted around the cervix and a larger diameter to fix the device against the pelvic floor. This effectively rotates the cervix toward the posterior vaginal wall and corrects the cervical angle.²²

We designed a multicenter, randomized controlled trial to evaluate the effect of cervical pessary on the early SPB rate in asymptomatic women with a short cervix (CL \leq 25 mm) carrying twins (PECEP-Twins Trial).

Materials and Methods

Trial design

A prospective, open-label, multicenter, randomized clinical trial was conducted in 5 hospitals in Spain. The ethics committees of all participating hospitals approved the protocol. The trial was registered as ClinicalTrials.gov, number NCT01242410.

0002-9378/\$36.00

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.11.012>

Participants

Women with twin pregnancies undergoing routine ultrasonography at 18-22 weeks of gestation were given the option of transvaginal ultrasonographic CL measurement as a predictor of SPB.²³ CL was measured according to the criteria of the Fetal Medicine Foundation.²⁴ Despite large variations in gestational age at measurement, cut-off point for CL, and definition of preterm birth among countries, second-trimester CL is a strong predictor of preterm birth in women with a multiple pregnancy.²⁵ Women with a CL ≥ 25 mm were invited to participate in the PECEP-Twins Trial. Exclusion criteria were major fetal abnormalities, painful regular uterine contractions, active vaginal bleeding, ruptured membranes, placenta previa, and history of cone biopsy or cervical cerclage in situ. Gestational age was determined from menstrual history and confirmed by measurement of fetal crown-rump length at a first-trimester scan carried out routinely at all participating hospitals. Recruitment began in January 2011 and was extended to July 2014.

Quality control of screening, handling of data, and verification of adherence to protocols at the different centers were performed on a regular basis by trial coordinators. Obstetricians who performed the scans had received extensive training and passed a practical examination administered by an expert to demonstrate their competence in cervical assessment. All images of the cases included in the trial and all cases of preterm birth were reviewed and discussed centrally. The central team in turn instructed the other centers in the use of the pessary.

Randomization and masking

After providing written informed consent, women were randomly allocated to cervical pessary insertion or expectant management at a 1:1 ratio. The randomization sequence was computer generated with variable blocks of 2 and 4, stratified for center and parity. The random-number lists were created by the Statistics Unit of the Vall d'Hebron Hospital Research Institute and implemented

by the use of a central telephone. The allocation code was disclosed after the patient's initials had been confirmed. The randomization sequence was not accessible to the investigators or the trial coordinator. Outcome assessors were blinded to the interventions. This study was open label since masking to intervention was not possible.

Interventions

Cervical and vaginal swabs were taken in all patients for Gram stain microbiologic studies (culture for trichomoniasis, *Candida*, group B streptococcus, and bacterial vaginosis). If clinical symptoms of infection were detected, empiric treatment according to our hospital protocol and Spanish Obstetrician and Gynecologist Society was provided and pessary insertion delayed by 1 week.²⁶ Vaginal examination with a speculum was performed to observe cervical dilatation or visible membranes. Patients allocated to the pessary group had one inserted and were given detailed instructions on its subsequent management. Special emphasis was placed on the need to immediately report any adverse symptoms. Correct placement of the pessary was determined by transvaginal ultrasound and CL was measured. In women with a cervical pessary, sonographic visualization of CL is difficult owing to the shadow cast by the silicone on the cervix. We found that good visualization of the cervix is enabled by passing through the virtual space between the pessary and posterior vaginal wall and inserting the probe inside the pessary, which, if possible, touches on the external cervical os or anterior cervical lip. We propose this new technique for measuring and monitoring CL in women with a cervical pessary.²⁷

All these interventions were performed on the same day. The pessary was not removed when symptoms of infection occurred after pessary insertion; however, appropriate antibiotic (clindamycin) therapy was given.

EC-certified cervical pessaries for the indication of preventing SPB (CE0482/EN ISO 13485: 2003 Annexe/III of the Council Directive 93/42 EEC) were

employed. A one-size pessary was used following the recommendations of Dr Arabin GmbH and Co KG: 65 x 25 x 32 mm (lower larger diameter, height, and inner diameter) purchased from Dr Arabin GmbH and Co KG; only in patients who had problems with the pessary did we consider changing the size of the pessary.

Both groups were seen every month until delivery. The following procedures were carried out: (1) transabdominal ultrasound for fetal biometry and assessment of fetal well-being; (2) maternal satisfaction questionnaire regarding pessary placement in the pessary group; (3) vaginal swab taken for study of Gram stain and microbiology (culture for trichomoniasis, *Candida*, group B streptococcus, and bacterial vaginosis); and (4) transvaginal ultrasound for CL measurement.

The pessary was removed during the 37th week of gestation. Indications for pessary removal <37th week were active vaginal bleeding, an episode of preterm labor with persistent contractions despite tocolysis (>5 contractions every 30 minutes, without reduction or end with tocolytic drug), or severe patient discomfort.

Preterm labor was defined as uterine contractions detected and CL shortening according to gestational age; in these cases, tocolysis and corticosteroids were administered. Atosiban was the first-line tocolytic owing to the twin nature of the pregnancy.

Patients whose pessary was removed (even on the day of insertion) remained in the trial (intention-to-treat analysis). The pessary was not initially removed if preterm rupture of membranes occurred: these patients were followed up at the hospital and, if labor began or chorioamnionitis was detected, the pessary was removed. Sexual intercourse was not prohibited in either groups.

Outcome measures

The primary outcome was SPB <34 weeks (238 days) of gestation. Secondary outcomes were: birthweight, intrauterine fetal demise, neonatal death, neonatal morbidity (intraventricular hemorrhage, respiratory distress syndrome,

retinopathy of prematurity, necrotizing enterocolitis, proven or suspected sepsis, need for neonatal special care [neonatal intensive care unit, need for ventilation, phototherapy, antibiotics, or blood transfusion]), composite adverse outcomes (intraventricular hemorrhage, respiratory distress syndrome, retinopathy of prematurity, necrotizing enterocolitis, and proven or suspected sepsis), significant maternal adverse effects (heavy bleeding, cervical tear, uterine rupture, intolerance to pessary), SPB <37 weeks, SPB <28 weeks, spontaneous rupture of membranes <34 weeks, chorioamnionitis, hospitalization for threatened preterm labor <34 weeks (mean duration of hospital stay, use of tocolytic treatment type of tocolytic, days of treatment, dose) and incidence of vaginal infections. Placentas were analyzed in both groups. Chorioamnionitis was defined as acute inflammation of the extraplacental membranes, chorion, and amnion, by pathologic study after delivery.²⁸

Data analysis

Sample-size calculation was based on a reduction in the frequency of spontaneous delivery <34 weeks, from 50% in the expectant management group to 25% in the pessary group, with power of 80%. To detect this difference at a significance level of 5%, we needed to recruit 126 patients with CL of ≥ 25 mm.

Analysis was performed according to the intention-to-treat principle. The means and SD summarized baseline data for the pessary and expectant management groups (Table 1). Comparisons between groups were made with the Mann-Whitney *U* test. Neonatal outcomes were analyzed as nonindependent data if they occurred in the same birth. Univariate comparisons of dichotomous data were made with Fisher exact test. *P* values for all hypotheses were 2-sided, and *P* values <.05 were considered statistically significant. The risk of SPB <34 weeks was quantified by the relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI). Multivariate analysis was performed by logistic regression.²⁹ The interval from randomization (pessary or not) to delivery was assessed using Kaplan-Meier

TABLE 1
Characteristics of study participants

Baseline characteristics of the study subjects ^a	Pessary (n/468)	No treatment (n/466)
Maternal Age (years)	35.4 (3.6)	35.9 (5.6)
Body mass index ^b	24.3 (1.5)	24.7 (2.0)
Obstetric history — no. (%)		
Nulliparous	31 (45.6%)	29 (43.9%)
Parous with no previous preterm births	26 (36.4%)	25 (36.8%)
Parous with ≥ 1 previous preterm births	11 (16.7%)	12 (17.6%)
Cigarette smoking during pregnancy — no. (%)	10 (14.7%)	9 (13.6%)
Race — no. (%) ^c		
White European	38 (57.6%)	41 (60.3%)
Latin American	16 (24.2%)	15 (22.1%)
Others	12 (18.2%)	12 (17.6%)
Gestational age at randomization (weeks)	22.1 (0.8)	22.5 (0.7)
Cervical length at randomization (mm)	19.6 (2.3)	19.6 (3.6)
Funnelling at randomization (yes)	7 (10.3%)	8 (12.1%)
Sludge at randomization (yes)	1 (1.4)	1 (1.5%)
Pregnancy after ART	21 (30.9%)	20 (30.3%)
Monochorionic Twins	13 (19.1%)	12 (17.6%)

^a Plus-minus values are means, *p* > 0.05 for all between-group comparisons; ^b Body mass index: weight in kilograms divided by the square of height in meters; ^c Race was self-reported.

Goya et al. RCT of cervical pessary in twin gestations with short cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2016.

analysis,³⁰ where gestational age was the time scale, spontaneous delivery was the event, and elective deliveries were treated as censored. For purposes of this analysis, all pregnancies were considered to be no longer at risk at the start of the 34th week. All statistical analyses were performed with a software package (SPSS, Version 16; IBM Corp, Armonk, NY). No interim analysis was planned for this trial.

Results

The PECEP-Twins Trial was conducted from January 2011 through July 2014. The trial was planned to start in June 2008; however, funding became available in 2011. During the study period, 2931 women with twin pregnancies were invited to undergo transvaginal ultrasonographic CL measurement during the second-trimester scan (18–22 weeks of gestation); 2287 gave their written informed consent to participate. Median CL was 31 mm (range 8–54 mm) and

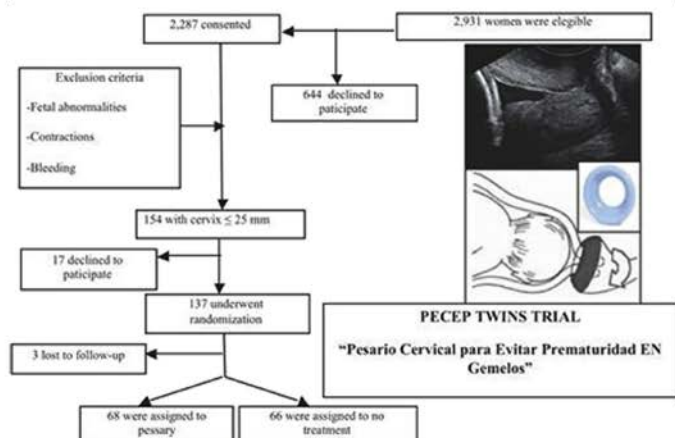
length ≥ 25 mm was detected in 154 of the women (6.7%). In all, 137 women with short cervix (88.9%) agreed to participate in the trial. Pregnant women in this group were randomly assigned to be treated with a pessary or expectant management (Figure 1). Three patients were lost to follow-up: 2 in the pessary group and 1 in the expectant management group.

The groups were well balanced at baseline (maternal age, parity, race, body mass index, medical history, smoking status, preterm deliveries in previous pregnancies, and gestational age at the time of randomization) (Table 1). No cervical dilatation or visible membranes were observed in this group of patients. A third of pregnancies in both groups resulted from assisted reproductive techniques and approximately 20% of both groups were monochorionic twins (Table 1).

The primary outcome rate of spontaneous birth < 34 weeks of

FIGURE 1

Flowchart of treatment



Randomization, treatment, and follow-up of participants.

Goya et al. RCT of cervical pessary in twin gestations with short cervix. Am J Obstet Gynecol 2016.

gestation was 16.2% (11/68) in the pessary group and 39.4% (26/66) in the expectant management group (RR, 0.41; 95% CI, 0.22e0.76; $P = .003$). Seven women (4 in the pessary group and 3 in the expectant group) had medically indicated preterm deliveries (1 case in each group <34 weeks). The interval from randomization (pessary or not) to delivery was assessed using Kaplan-Meier analysis (Figure 2). The cumulative percentage of patients who did not give birth spontaneously <34 weeks was significantly higher in the pessary group than in the expectant management group (hazard ratio, 0.50; 95% CI, 0.41e0.62; $P = .0002$). The risk of SPB <34 weeks of gestation did not vary significantly with regard to maternal age, body mass index, race, obstetric history, or CL at the time of randomization.

Tocolysis was used more frequently in the expectant management group (29/66, 43.9%) than in the pessary group (22/68, 32.3%) (RR, 0.74; 95% CI, 0.47e1.14). The most frequent tocolytic was atosiban for 48 hours; more patients in the expectant management group also required >1 cycle of tocolysis. The need for corticosteroid treatment for

fetal maturation (2 doses of betamethasone 12 mg intramuscularly daily for only 2 days) was greater in the expectant management group (31/66, 46.9%) than the pessary group (25/68, 36.7%) (RR, 0.78; 95% CI, 0.52e1.17). However, these differences were not statistically significant (Table 2).

No differences were observed in vaginal/cervical swab results, bacteria, and treatment. A positive vaginal and/or cervical swab was obtained in 6 of 68 patients in the pessary group (8.8%) and 7 of 66 in the expectant management group (10.6%). The most frequent microorganism was *Mycoplasma hominis* in both groups (3/6 [50%] in the pessary group and 4/7 [57.1%] in the expectant management group). Erythromycin was the most frequent antibiotic used in both groups (3/68 [4.4%] of the pessary group and 4/66 [6.1%] of the expectant management group).

Pessary was associated with a significant reduction in the rate of birthweight <2500 g ($P = .01$; RR, 0.72; 95% CI, 0.54e0.97). No differences were observed in other secondary outcomes between groups concerning neonatal morbidity and neonatal mortality (Table 2).

No differences between groups were observed in relation to the number of patients followed up for intrauterine growth restriction prenatally (3/68 [4.4%] in the pessary group vs 2/66 [3.0%] in the expectant management group). In addition, no differences were observed in terms of histologic chorioamnionitis, induced delivery rate, or premature preterm rupture of membranes in the expectant management group (Table 2). No major maternal adverse events occurred concerning pessary use (Table 2). However, the following side effects occurred in the pessary group: all pregnant women with a pessary had vaginal discharge after placement of the pessary (68/68), and 11 (16.2%) patients with a pessary required pessary repositioning without removal. Two (2.9%) required removal and replacement of the pessary. Results of the maternal satisfaction questionnaire were as follows: pain during pessary insertion, 4 (scale 0-10); pain during removal, 7 (scale 0-10), and recommendation of this intervention to others, 63/68 (95.0%). No changes in the size of the pessary were needed. The placement of a cervical pessary was associated with a significantly higher rate of vaginal discharge (100% vs 53%) ($P = .0001$).

Data on pregnancy outcome were also obtained from 2205 (96.4%) of 2287 women in whom CL had originally been measured; 44 (28.6%; 11 in the pessary group, 26 in the expectant management group, and 7 declined to participate) of 154 women with CL ≤ 25 mm and 206 (10.1%) of 2051 with CL >25 mm delivered preterm.

Comment

Main findings

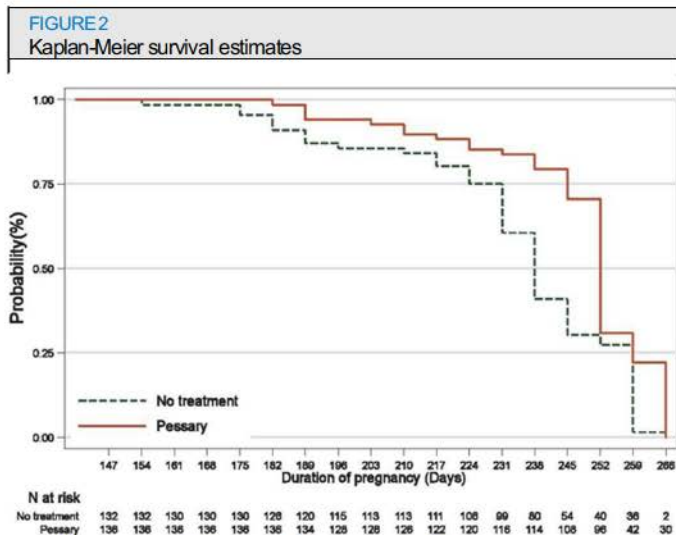
The finding of the study demonstrates that in selected twin pregnancies (mothers with short cervix), placement of a cervical pessary at 22 weeks of gestation reduces the SPB rate at 34 weeks of gestation. In our expectant management group, the SPB rate <34th week was 39.4%; however, in our pessary group, this rate was reduced to 16.2%. Also, a reduction in the rate of birthweight <2500 g was observed in the pessary group; no differences were

observed in the rate of adverse neonatal outcomes between the groups. Although there was a significant reduction in the rate on SPT, we did not find a significant reduction in neonatal morbidity. The reason for this is unclear. It is possible that a larger sample may be necessary to demonstrate such a finding; the trial was not designed with sufficient power to address these end points. Considering the prolongation of pregnancy and the reduction in low birth-weight in twins, the cervical pessary should be viewed as an intervention for this high-risk group.

Consequently, our study was supported by the strength of recruiting nearly 3000 twin pregnancies following a mid-trimester anomaly scan. These patients were requested to consent to a CL assessment, permitting us to detect a large number (approximately 6% of this large population) of women at increased risk of preterm birth. The women who agreed to participate were randomized centrally at the Vall d'Hebron Hospital, and the follow-up and pessary insertion techniques were thoroughly controlled. Using this model conferred significance on our findings since, although more patients were included in our study, the results matched those of previous research: a low rate of preterm birth (<34 weeks, <20%) in the pessary group compared to 39% in the expectant management group. No statistical differences were observed in the preterm birth rate at <28 weeks between the 2 groups, probably because the pessary mechanism cannot modify a very short cervix (delivery occurred in the group of shorter cervix); no statistical differences were observed in the preterm birth rate at <37 weeks; one reason could be the overdistension of twins and the impossibility of a pessary maintaining a long cervix >37 weeks.

Strengths and limitations

The strengths of the study are: (1) randomized controlled trial in one country; (2) selected twins by CL and no changes to the protocol after commencement of the trial; (3) measurement of CL by appropriately trained sonographers; (4) patient follow-up by the same physicians



Kaplan-Meier plot of probability of continued pregnancy without delivery among patients receiving cervical pessary compared with expectant management group.

Goya et al. RCT of cervical pessary in twin gestations with short cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2016.

who randomized patients, experts in pessary management during pregnancy; and (5) the SPB rate <34 weeks was the same as estimated for the power calculations.

Long-term follow-up of the infants was planned to detect possible developmental impairments and compare them between the 2 study groups.

CL assessment, as a screening test, is used because of its relatively low cost, short learning curve, and tolerability for patients.⁴ In addition, the pessary is an economical, noninvasive procedure and is easy to insert and remove when required²; also, we previously described a new technique for monitoring CL in pregnant women with a pessary.²² However, it should be pointed out that when pessaries are used, patients will have a moderate increase in a white, inodorous, vaginal discharge. Furthermore, a proportion of these patients (15% in our group) reported feeling the pessary inside the vagina after weeks without symptoms. For this reason, patients should be advised to see their doctor if any abnormal symptom such as

feeling the pessary appears. Only 2 cases of pessary withdrawal were reported in the entire group and tolerability was not an issue, even in this particular case. As the satisfaction questionnaire showed, patients had more pain during pessary removal than insertion; however, a majority would recommend this intervention to others. It is also remarkable that no severe bleeding was reported in the pessary group compared to the expectant management group.

The proposed mechanism of action of a cervical pessary remains to be determined. Theoretically, the potential effect relies on their mechanical ability to bend the cervix backward, not only slightly elongating it but also changing the uterocervical angle, which not only adds some strength to the cervical canal but also diminishes the contact of intact membranes with the vaginal medium, in some way preserving its integrity.²²

Although masking is not possible owing to the nature of the intervention, use of the pessary might have affected medical decision-making. We believe that the nonmasked nature of this trial

TABLE 2

Outcomes according to treatment group

Pregnancy outcome	Pessary (n/4 68), no. (range%)	No treatment (n/4 66), no. (range%)	Pvalue	RR(CI95%)	
Spontaneous delivery at <28wk	4(5.9)	9(13.6)	ns	0.43 (0.14e1.33)	
Spontaneous delivery at <34wk	11(16.2)	26(39.4)	.003	0.41 (0.22e0.76)	
Any delivery at <34 wk	12(17.6)	27(40.9)	.002	0.43 (0.24e0.78)	
SPB for monochorionic twins	23.0	50.0	.01		
Spontaneous delivery at <37wk	47(69.1)	48(72.7)	ns	0.95 (0.76e1.18)	
Gestational age at delivery, wk	35.3(2.9)	33.1(3.9)	.01		
Days admitted for threatened preterm delivery	3.5(2e5)	3.9(2e6)			
Tocolytic therapy	22(32.3)	29(43.9)	ns	0.74 (0.47e1.14)	
Corticosteroid treatment for fetal maturation	25(36.7)	31(46.9)	ns	0.78 (0.52e1.17)	
Chorioamnionitis	2(3.0)	2(2.9)	ns	0.97 (0.14e6.70)	
PPROM	1(1.5)	6(9.1)	ns	0.16 (0.20e1.31)	
Cesarean delivery	29(42.6)	28(42.4)	ns	1.01 (0.68e1.49)	
Vaginal delivery					
Spontaneous	20(29.5)	21(31.8)	ns	0.92 (0.55e1.54)	
Instrumented	19(27.9)	17(25.8)	ns	1.08 (0.62e1.90)	
Maternal side effects					
Vaginal discharge	68(100)	35(53.0)	.01	e	
Pessary repositioning without removal	11(16.2)	e		e	
Pessary replacement	2(2.9)	e		e	
Pregnancy bleeding	3(4.4)	3(4.5)	ns	0.97 (0.20e4.64)	
Cervical tear	0	0		e	
Uterine rupture	0	0		e	
Perinatal outcome	no. (%)	Pessary (n/4 136), no. (%)	No treatment (n/4 130), no. (%)	Pvalue	RR(CI95%)
Fetal death	0	2		ns	e
Neonatal death	0	0		ns	e
Birthweight <1500 g	13(9.5)	17(13.1)		ns	0.73 (0.37e1.44)
Birthweight <2500 g	47(34.6)	62(47.7)		.01	0.72 (0.54e0.97)
Adverse outcomes					
Necrotizing enterocolitis	0	2(1.5)		ns	e
Intraventricular hemorrhage ^a	0	4(3.0)		ns	e
Respiratory distress syndrome	8(5.9)	8(6.1)		ns	0.96 (0.37e2.47)
Retinopathy	0	0		ns	e
Treatment for sepsis	4(2.9)	6(4.6)		ns	e
Composite adverse outcomes	8(5.9)	12(9.1)		ns	0.64 (0.27e1.50)

CI, confidence interval; ns, not significant; PPRM, preterm prelabour rupture of membranes; RR, relative risk; SPB, spontaneous preterm birth.

^a Grade 2 in all infants.Goja et al. RCT of cervical pessary in twin gestations with short cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2016.

did not cause substantial bias since the management and treatment, if necessary, were similar for the 2 groups, as described in "Materials and Methods" and "Results."

Comparison with results of previous studies

Cervical pessary in nonselected twin gestations has not reduced the frequency of preterm birth in a study.^{31,32} The frequency of preterm birth in twin gestations did not differ in women allocated to pessary vs no pessary. However, Liem et al³¹ reported a preterm birth rate <34 weeks of 14% when using a pessary for CL <38 mm at 22 weeks compared to nearly 30% in a matched short CL control group. Despite the limitation of CL (25th percentile, between 26-38 mm in a twin gestation is not a short cervix), the results were sufficiently promising to warrant further study. The second randomized controlled trial in nonselected twins could not confirm these results.³² In this study, the cervical pessary was removed at <34 weeks in 22.3% of pregnancies; however, they did not report the week (or range) and gestational age at delivery in this group of patients. It would also be of interest to know the percentage of patients with short cervix in this group. If it was high and the pessary was removed soon after insertion, it may explain the differences between these results and those of another twin pregnancy and pessary study published earlier.³¹ In a previous study by our group on pessary use for preventing preterm birth in singleton pregnancies, the authors did not remove the pessary for preterm prelabor rupture of membranes, and no differences were detected regarding chorioamnionitis or neonatal sepsis between groups.¹⁴ A potential limitation of the study, as described by the authors in the article, is that many research team doctors were involved in pessary insertion; however, unlike with CL measurement, they did not receive any supervised training in the procedure. They report a case of cervical edema associated with a pessary requiring removal under general anesthesia. This may have been a case with uterine contractions that were not

diagnosed rapidly. During the follow-up of these patients with cervical pessary, it is important to question the patient about pain and evaluate CL with ultrasound to detect any cervical shortening since early detection and treatment of threatened preterm labor are paramount.^{21,22} Perhaps it would be of interest to consider establishing a training program for pessary insertion and follow-up of these patients. The authors also reported the use of vaginal progesterone in 2 patients of the control group; in both cases, gestational age at delivery was >34 weeks. Some recent studies showed that progesterone could improve results in twin pregnancies (preterm birth rate and morbidity).^{6,7}

Conclusions and implications

Cervical pessary could have potential value as a treatment for a high risk of SPB, could be beneficial in pregnant women with a short cervix carrying twins regardless of their obstetric history, and may reduce the risk of SPB in nulliparous women. In conclusion, the pessary is an affordable, is a safe, and may be a reliable alternative for preventing SPB in a population of appropriately selected at-risk twin pregnancies previously screened by CL assessment at the mid-trimester scan. □

Acknowledgment

We thank Christine O'Hara for her help with the English-language version of this article. We thank all the physicians who recruited for the PECEP TWIN Trial throughout the country, especially Ricardo Rubio (Hospital del Mar, Barcelona); Angels Vives (Hospital de Terrasa); and Celia Barrionuevo, Armando Hernandez, Guillermo Landini, Gustavo Legaz, Romina Castagno, Laura Perdomo, and Guillem Cabero (Hospital Quirón, Barcelona). We also thank the participants who agreed to take part in the study; people who sat on multiple review committees who helped to refine the study protocol; and the Clara-Angela Foundation for developing and manufacturing the cervical pessaries used in this trial.

References

- Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2012. *Natl Vital Stat Rep* 2013;62:1-20.
- Iams JD, Romero R, Culhane JF, et al. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 2008;371:164-75.

- 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;27:362-7.
- 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;194:1360-5.
- Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:128.e1-12.
- Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, 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.
- Schuit E, Stock S, Rode L, et al. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. *BJOG* 2015;122:27-37.
- Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357:462-9.
- DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, et al. 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 ran-domized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:697-705.
- O'Brien JM, DeFranco EA, Adair CD, et al. 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;34:653-9.
- Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, et al. 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.
- Owen J, Hankins G, Iams JD, 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.
- Alilievic Z, Owen J, Carreras Moratonas E, Sharp AN, Szychowski JM, Goya M. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:146-51.
- Goya M, Pratorcorona L, Merced C, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short

cervix (PECEP): an open-label randomized controlled trial. *Lancet* 2012;379:1800-6.

15. Saccone G, Rust O, Althuisius S, Roman A, Berghella V. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:352-8.

16. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005;106:181-9.

17. Newcomer J. Pessaries for the treatment of incompetent cervix and premature delivery. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:443-8.

18. Acharya G, Eschler B, Grønberg M, Hentemann M, Ottersen T, Maltau JM. Noninvasive cerclage for the management of cervical incompetence: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2006;273:283-7.

19. Dharan VB, Ludmir J. Alternative treatment for a short cervix: the cervical pessary. *Semin Perinatol* 2009;33:338-42.

20. Ting YH, Lao TT, Wa Law L, et al. Arabin cerclage pessary in the management of cervical insufficiency. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:2693-5.

21. Arabin B, Halbesma JR, Vork F, Hubener M, van Eyck J. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with sonographically detected short cervix? *J Perinat Med* 2003;31:122-33.

22. Arabin B, Alfirevic Z. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:390-9.

23. Crispi F, Llorca 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.

24. Honest H, Forbes CA, Durée KH, et al. Screening to prevent spontaneous preterm

birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modeling. *Health Technol Assess* 2009;13:1-627.

25. Lim AC, Hegeman MA, Huis In 't Veld MA, Opmeer BC, Bruinse HW, Mol BW. Cervical length measurement for the prediction of preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:10-7.

26. Cabero L, Llorca E, Goya M, Fabre E, Ruiz C, Valls A. Documentos de Consenso SEGO. <http://www.prosego.com/categoria-guia-asistencia/medicina-perinatal/page/6/>. Accessed December 21, 2015.

27. Goya M, Pratcorona 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;38:205-9.

28. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010;37:339-54.

29. Hosmer DW Jr, Lemeshow S. *Applied logistic regression*, 2nd ed. New York: John Wiley, 2000.

30. Hosmer DWLS. *Applied survival analysis: regression modeling of time to event data*. New York: John Wiley, 1999.

31. Liem S, Schuit E, Hegeman M, et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Lancet* 2013;382:1341-9.

32. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC, et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:3-5.

Appendix

In addition to the authors, the following institutions and investigators

participated in the PECEP-TWIN Trial Group: Silvia Arevalo, Maite Aviles, Ines Calero, Manuel Casellas, Marina Folch, Itziar Garcia, Maria A. Sanchez, Juan Sagalá, Anna Suy (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona); Fernando Magdaleno, Jose Luis Bartha (Hospital Materno-Infantil La Paz, Madrid); Josep R. Pascual, Montserrat Inglés, Pere Cavallé (Hospital Sant Joan, Reus); and Carmina Comas (Institut Universitari Dexeus).

Author and article information

From the Maternal Fetal Medicine Units, Department of Obstetrics at Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona (Drs Goya, Pratcorona, Merced, Rodo, Llorca, Higuera, Carreras, and Cabero); Hospital Materno Infantil La Paz, Madrid (Dr de la Calle); Hospital Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona (Dr Mun'oz); Hospital Son Llatzer, Balearic Islands (Dr Juan); and Institut Sanitari Dexeus. Barcelona. (Dr Serrano).

The other members of the PECEP-Twins Trial Group are listed in the Appendix.

Received Sept. 17, 2015; revised Oct. 28, 2015; accepted Nov. 12, 2015.

This study was supported by a grant (FIS no. 11/01094) from Instituto Carlos III, Madrid, Spain. The sponsor of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The authors had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Dr Arabin GmbH and Co KG (Witten, Germany) very kindly provided, free of charge, advice, recommendations, and suggestions for the use of cervical pessaries in pregnant women.

The authors report no conflict of interest. Corresponding author: Maria Goya, MD, PhD.

mgoya@vhebron.net

CORRECTIONS

February 2016 (vol. 214, no. 2, page 152)

Goya M, de la Calle M, Pratcorona L, et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:145-52.

The second and third authors contributed equally to the paper (Author and article information, page 152). Under Acknowledgments (also on page 152), the authors wish to add the names of the following physicians who recruited for the trial: Ana Alfonso, MD, and Maria Teulo n, MD, PhD, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, Spain.



2.2 Estudi 2

“Cervical pessary to reduce preterm birth before 34 weeks of gestation after an episode of preterm labor and a short cervix: a randomized controlled trial”

Laia Pratcorona, Maria Goya, Carme Merced, Carlota Rodó, Elisa Llurba, Teresa Higuera, Luis Cabero, Elena Carreras*, on behalf of the show PECEP-Twins Trial Group.*

Am J Obstet Gynecol. 2018 Jul;219(1):99.e1-99.e16.

**Equal contribution*

PMID:29704487

DOI:[10.1016/j.ajog.2018.04.031](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.04.031)

OBSTETRICS

Cervical pessary to reduce preterm birth <34 weeks of gestation after an episode of preterm labor and a short cervix: a randomized controlled trial



Laia Pratcorona, MD; Maria Goya, MD, PhD; Carme Merced, MD; Carlota Rodó, MD; Elisa Llurba, MD, PhD; Teresa Higuera, MD, PhD; Luis Cabero, MD, PhD¹; Elena Carreras, MD, PhD¹; on behalf of the Trial Group

BACKGROUND: To date, no intervention has proved effective in reducing the spontaneous preterm birth rate in singleton pregnancies following an episode of threatened preterm labor and short cervix remaining.

OBJECTIVE: This study was designed to ascertain whether cervical pessaries could be useful in preventing spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancies and a short cervix after a threatened preterm labor episode.

STUDY DESIGN: This open randomized controlled trial was conducted in 357 pregnant women (between 24^w0^d33^w0^d weeks) who had not delivered 48 hours after a threatened preterm labor episode and had a short cervix remaining (≥25 mm at 24^w0^d29^w0^d weeks; ≥15 mm at 30^w0^d33^w0^d weeks). Patients were randomly assigned to cervical pessary (179) or routine management (178). The primary outcome was the spontaneous preterm birth rate <34 weeks. Spontaneous preterm birth <28 and 37 weeks and neonatal morbidity and mortality were also evaluated in an intention-to-treat analysis.

RESULTS: No significant differences between the pessary and routine management groups were observed in the spontaneous preterm birth rate <34 weeks (19/177 [10.7%] in the pessary group vs 24/175 [13.7%] in the control group; relative risk, 0.78; 95% confidence interval, 0.45e1.38). Spontaneous preterm birth <37 weeks occurred less

frequently in the pessary group (26/175 [14.7%] vs 44/175 [25.1%]; relative risk, 0.58; 95% confidence interval, 0.38e0.90; *P* = .01). Preterm premature rupture of membranes rate was significantly lower in pessary carriers (4/177 [2.3%] vs 14/175 [8.0%]; relative risk, 0.28; 95% confidence interval, 0.09e0.84; *P* = .01). The pessary group less frequently required readmission for new threatened preterm labor episodes (8/177 [4.5%] vs 35/175 [20.0%]; relative risk, 0.23; 95% confidence interval, 0.11e0.47; *P* < .0001). No serious adverse maternal events occurred; neonatal morbidity and mortality were similar in both groups.

CONCLUSION: Pessary use did not significantly lower the spontaneous preterm birth rate <34 weeks in women with a short cervix remaining after a threatened preterm labor episode but did significantly reduce the spontaneous preterm birth rate <37 weeks, threatened preterm labor recurrence, and the preterm premature rupture of membranes rate.

Key words: arabin pessary, arrested preterm labor, cervical pessary, fetal maturation, high-risk pregnancy, neonatal morbidity, preterm birth, preterm birth prevention, respiratory distress syndrome, short cervical length, short cervix, singleton pregnancy, threatened preterm labor, tocolysis, tocolytic treatment

Introduction

Spontaneous preterm birth remains the leading cause of neonatal morbidity and mortality.^{1,2} Delivery <37 weeks of gestation occurs in 8e12% of all pregnancies in developed countries; however, 80% of perinatal mortalities and 50% of childhood neurodevelopmental disorders occur in this group of patients.^{3e6} Improvements in neonatal care have led to higher survival rates among

EDITORS' CHOICE

preterm infants.^{1,7e10} Nevertheless, an impact on mortality and morbidity in preterm babies may only be achieved with more precise identification of women at risk of spontaneous preterm birth and the development of useful interventions to prevent this complication.¹¹

Pregnant women who have had an episode of threatened preterm labor comprise a subgroup at high risk for spontaneous preterm birth. However, at least half these patients deliver at term.¹² Around 45% are readmitted with subsequent threatened preterm labor episodes, and 25e30% deliver <37 weeks.¹³ Advanced cervical dilation, earlier gestational age, and short cervical length are specific risk factors for

preterm delivery after a threatened preterm labor episode.^{14e20} Although variations in gestational age at cervical length measurement, cut-off points for cervical length, and definition of threatened preterm labor vary from country to country, cervical length is a strong predictor of spontaneous preterm birth after an arrested preterm labor episode.^{13,14,21,22} Despite the identification of risk factors, no intervention has proved effective to date in reducing the spontaneous preterm birth rate in these patients. Tocolysis for 48 hours can delay delivery by up to 7 days^{23,24}; however, studies have failed to show any benefit of maintaining this treatment beyond that point.^{25e28}

Although progesterone has proved to reduce the spontaneous preterm birth rate in asymptomatic pregnant women

Cite this article as: Pratcorona L, Goya M, Merced C, et al. Cervical pessary to reduce preterm birth <34 weeks of gestation after an episode of preterm labor and a short cervix: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219:99.e1-16.

0002-9378/18e

© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.04.031>

AJOG at a Glance

Why was this study conducted?

To determine whether pessary is effective in reducing the preterm delivery rate and neonatal morbidity and mortality in women with short cervix remaining after threatened preterm labor.

Key findings

Cervical pessary in women with short cervix remaining after threatened preterm labor reduced the preterm delivery rate <37 weeks by 14.7%, premature preterm rupture of membranes rate 2.3%, and readmission for new threatened preterm labor 4.5%.

What does this add to what is known?

This is the first study to examine the effect of cervical pessaries in this population with satisfactory results in terms of preterm birth. Remarkably, similar studies using other therapies failed to yield encouraging results.

with midtrimester short cervical length,^{29,33} its use to lower the preterm birth rate in women with short cervical length remaining after threatened preterm labor episodes is not currently recommended, since both randomized controlled trials published to date on this topic yielded unsatisfactory results and concluded that there is no evidence that further progesterone administration reduces spontaneous preterm birth or improves neonatal outcomes in this group of patients.^{34,36}

The prevention of spontaneous preterm birth with cervical pessaries in asymptomatic pregnant women with short cervical length midtrimester remains controversial.³⁷ A randomized controlled trial conducted by our group showed a 73% reduction in the preterm birth rate <34 weeks in this group of patients.³⁸ However, no randomized controlled trial has been published to date in pregnant women after an episode of threatened preterm labor and with a short cervix remaining. Therefore, this open randomized controlled trial aimed to ascertain whether the use of a cervical pessary after a threatened preterm labor episode leading to short cervix could reduce the spontaneous preterm birth rate <34 weeks of gestation.

Materials and Methods**Trial design**

A prospective open randomized clinical trial was conducted at the Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona,

from 2008 through 2014. The hospital ethics committee approved the protocol. The trial was registered as ClinicalTrials.gov, NCT01242384.

Participants

Women with singleton pregnancies and short cervical length after an episode of arrested preterm labor were considered for inclusion in the trial. Threatened preterm labor was defined as regular uterine contractions (at least 2 painful contractions in 10 minutes averaged over 30 minutes) on fetal heart rate monitoring between 24⁰–33⁶ weeks of gestation with ultrasound-measured short cervical length according to gestational age (∴;25 mm between 24⁰–29⁶ weeks and ∴;15 mm between 30⁰–33⁶ weeks). Cervical length was measured according to the criteria of the Fetal Medicine Foundation³⁹ and these cut-off points were derived from the normal cervical length curve for the Spanish population.⁴⁰ If no contractions were reported by the patient or detected on fetal heart rate monitoring cardiotocography during the 6–12 hours following the withdrawal of tocolytic treatment, the threatened preterm labor episode was considered “arrested.” A new cervical length measurement was then taken. Women with a remaining cervical length at or below the cut-off points reported above after an arrested preterm labor episode were invited to take part in the trial.

According to our threatened preterm labor protocol, hospitalization was

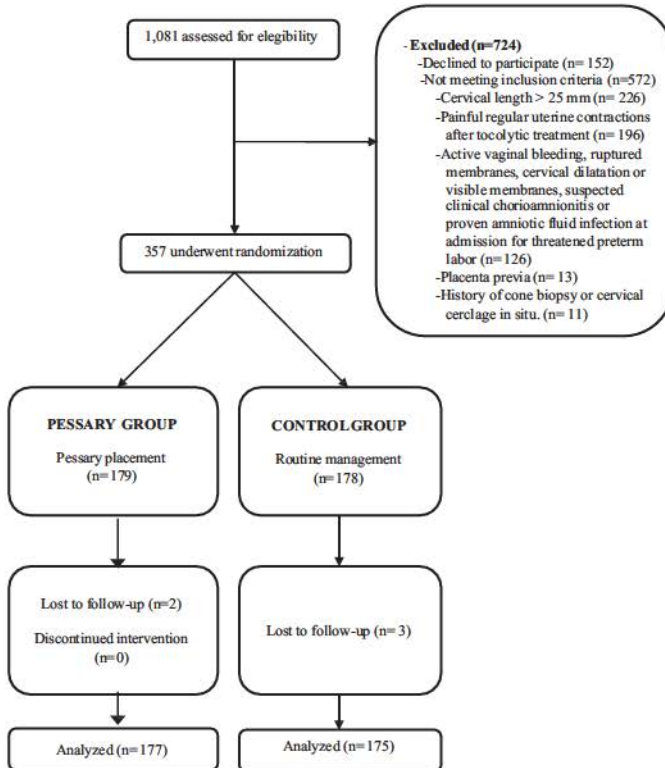
required, tocolytic treatment was initiated, and corticosteroids were administered for fetal maturation. All patients received tocolysis. Atosiban was the first-line tocolytic owing to its low adverse event rate during pregnancy. Vaginal speculum examination was performed on admission to rule out cervical dilatation or visible membranes, cervical and vaginal swabs were obtained for microbiologic study (culture for *Trichomonas*, candidiasis, group B streptococcus, and bacterial vaginosis) and appropriate treatment given if a vaginal infection was suspected (oral clindamycin 300 mg every 12 hours for 7 days or vaginal clotrimazole 500 mg in a single dose), and amniocentesis was indicated to rule out subclinical intraamniotic infection (positive Gram stain, glucose level <15 mg/dL, or positive amniotic fluid cultures).^{41,42} Suspected clinical chorioamnionitis or positive amniotic fluid culture on admission for threatened preterm labor were both exclusion criteria.

Inclusion criteria were singleton pregnancy, minimum maternal age 18 years, and gestational age between 24⁰–33⁶ weeks with arrested preterm labor and short cervix remaining. Exclusion criteria were cervical length >25 mm, painful regular uterine contractions after tocolytic treatment, active vaginal bleeding, ruptured membranes, cervical dilatation or visible membranes, suspected clinical chorioamnionitis or proven amniotic fluid infection at admission for threatened preterm labor, placenta previa, history of cone biopsy or cervical cerclage in situ, major fetal abnormalities, and use of vaginal progesterone (Figure 1).

Gestational age was determined from menstrual history and confirmed by fetal crown-rump length measurement at a first-trimester scan.

Quality-control screening, data handling, and verification of protocol adherence at the Hospital Universitari Vall d'Hebron were carried out on a regular basis by trial coordinators. Outcome assessors (statisticians) were blinded to the allocated interventions. Obstetricians who performed the scans had received extensive training and

FIGURE 1
Randomization, treatment, and follow-up of participants



Pratcorona et al. Cervical pessary after threatened preterm labor. Am J Obstet Gynecol 2018.

passed a practical examination administered by an expert to demonstrate their competence in cervical assessment. All images of the cases included in the trial and all cases of preterm birth were reviewed and discussed.

Randomization and masking

After providing their written informed consent, women were randomly allocated to cervical pessary insertion or routine management at a 1:1 ratio. The randomization sequence was computer-generated with variable blocks of 2 and 4. The random-number lists were created by the Statistics Unit of the Vall d'Hebron Hospital Research Institute. The allocation code was disclosed after the patient's

initials had been confirmed. The randomization sequence was not accessible to the recruiters or the trial coordinator. This study was open-label since masking to intervention was not possible.

Interventions

Patients allocated to the pessary group had one inserted and were given detailed instructions on possible side effects such as vaginal discharge or pessary descent. In both groups, special emphasis was placed on the need to immediately report any adverse symptom(s) such as uterine contractions or hydorrhea. Sexual intercourse was permitted in both groups. Correct placement of the pessary was determined by transvaginal

ultrasound and cervical length was measured according to the cervical length measuring technique in pessary bearers described by our team.⁴³ All these interventions were performed on the same day.

Conformité Européenne or European Conformity certified one-size cervical pessaries for preventing spontaneous preterm birth were used: 65 x 25 x 32 mm (purchased from Dr Arabin GmbH & Co, Witten, Germany); only in patients who have problems with the pessary do we consider changing the size.

Both groups were seen every month until delivery. The following were carried out at each visit: (1) transabdominal ultrasound for fetal well-being; (2) maternal satisfaction questionnaire regarding pessary symptoms; (3) vaginal swab for study of microbiologic infection; and (4) transvaginal ultrasound for cervical length measurement in the expectant management group following the Fetal Medicine Foundation criteria, and in pessary carriers according to the above-mentioned measuring technique.

The pessary was removed during the 37th week of gestation. Indications for removal before then were active vaginal bleeding, severe patient discomfort, or persistent uterine contractions despite tocolytic treatment if a new threatened preterm labor episode occurred after study inclusion and pessary placement (>5 contractions every 30 minutes, with no reduction or cessation with tocolytic drugs).

The pessary was not removed if vaginal discharge occurred after pessary insertion; however, appropriate therapy was given if symptoms of vaginal infection were reported. Preterm premature rupture of membranes was not a removal indication either, and our current hospital preterm premature rupture of membranes protocol (hospitalization if required and appropriate antibiotic treatment given) was followed in these patients; only if delivery began or chorioamnionitis was suspected was the pessary removed. Patients whose pessary was removed (even on the day of insertion) remained in the trial since this was based on the intention-to-treat principle.

TABLE 1
Secondary outcomes

- Spontaneous delivery <28 completed/wk
- Spontaneous delivery <37 completed/wk
- Preterm prelabor rupture of membranes
- Number of subsequent admissions for threatened preterm labor
- Recurrence of threatened preterm labor
- Mean maternal hospital stay
- Interval to delivery in days from randomization
- Use of tocolytic treatment (type of tocolytic, days of treatment, dosage, and number of cycles)
- Significant maternal adverse effects:
 - Heavy bleeding
 - Cervical tear
 - Uterine rupture
 - Physical or psychologic intolerance to pessary
- Maternal tolerance to pessary insertion, pessary removal, and overall satisfaction with pessary
- Birthweight: in grams
- Intrauterine fetal demise: antepartum or intrapartum death
- Neonatal death: after delivery, or within 28 d of birth
- Neonatal morbidity: major adverse event(s) before hospital discharge (MH, RDS, RP, NE, S, NICU, need for ventilation, phototherapy, antibiotics, or blood transfusion)
- Composite adverse outcomes (including MH, RDS, RP, NE, and S)

Abbreviations: MH, intraventricular hemorrhage; NE, necrotizing enterocolitis; NICU, need for neonatal intensive care; RDS, respiratory distress syndrome; RP, retinopathy of prematurity; S, proven or suspected sepsis.

Pratcorona et al. Cervical pessary after threatened preterm labor. Am J Obstet Gynecol 2018.

A clinical questionnaire on pain during pessary insertion and removal, assessment of the treatment as a whole, and recommendation to other mothers was completed by patients in the pessary group. A long-term follow-up of the infants was planned to detect possible developmental impairments and compare them between the study groups.

Outcome measures

The primary outcome was spontaneous preterm birth <34 weeks (238 days) of gestation. Secondary outcomes are shown in [Table 1](#).

Data analysis

Sample-size calculation was based on a reduction in the spontaneous preterm birth rate <34 weeks (based on data from our own hospital and previously published data⁴⁴) from 25% in the

expectant management group to 12.5% in the pessary group, with power of 80%. To detect this difference at a significance level of 5% with 10% losses, we needed to recruit 332 patients (166 per arm).

Statistical analysis was performed according to the intention-to-treat principle. Data were described by uses of pessary as means and SD for quantitative variables and frequency and percentages for qualitative variables. Relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI) were calculated to estimate the pessary effect on the spontaneous preterm birth rate <28, 34, 37 weeks, other pregnancy outcomes, safety, patient satisfaction and perinatal outcomes. A multivariate logistic regression model was fitted to assess the risk of spontaneous preterm birth <37 weeks (adjusting for previous preterm birth, cervical length at randomization, gestational age at randomization, ethnicity, smoking, and

body mass index).⁴⁴The risk of spontaneous preterm birth from randomization to 34 weeks and 37 weeks was assessed using Kaplan-Meier analysis,⁴⁵ where gestational age was the time scale, spontaneous delivery was the event, and elective deliveries were treated as censored. For purposes of this analysis, all pregnancies were considered to be no longer at risk at the start of the 34th week or 37th week, respectively. Hazards ratios were calculated using Cox regression models. The number of patients needed to treat to prevent preterm birth <37 weeks, hemorrhage, readmission for a new episode of threatened preterm labor, or premature preterm rupture of membranes with the use of cervical pessary was calculated based on RR. All *P* values were bilateral and a type I error of 5% was considered. All statistical analyses were performed with software packages (SPSS, Version 16; IBM Corp, Armonk, NY; and Stata 13.1; StataCorp, College Station, TX). No interim analysis was planned for this trial.

Results

This randomized controlled trial was conducted from June 2008 through July 2014. During the study period, 1081 women were assessed for eligibility. Of these, 724 were excluded: 152 declined to participate and 572 did not meet the inclusion criteria. In all, 357 women with threatened preterm labor (70.1%) agreed to participate and were randomly assigned to pessary (179) or expectant management (178). Of these, 352 were analyzed: 177 and 175, respectively ([Figure 1](#)). Five patients were lost to follow-up: 2 in the pessary group and 3 in the expectant management group. The groups were well balanced at baseline ([Table 2](#)).

The primary outcome rate of spontaneous preterm birth <34 weeks of gestation was 10.7% (19/177) in the pessary group and 13.7% (24/175) in the expectant management group (RR, 0.78; 95% CI, 0.45-1.38). Two women had medically indicated preterm deliveries <34 weeks (1 in the pessary group and 1 in the expectant management group). The risk of spontaneous preterm birth in the 2 groups was

TABLE 2
Characteristics of study participants

	Pessary, n = 179	No treatment, n = 178
Maternal age, y	28.7 (5.3)	29.4 (5.4)
Body mass index ^a	24.7 (4.1)	25.0 (4.7)
Obstetric history		
Nulliparous	90 (50.3%)	84 (47.2%)
Parous with no previous preterm birth	70 (39.1%)	75 (42.1%)
Parous with ≥ 1 previous preterm births	19 (10.6%)	19 (10.7%)
Cigarette smoking during pregnancy	35 (19.6%)	33 (18.5%)
Race ^b		
White	106 (59.2%)	95 (53.4%)
Latin American	50 (27.9%)	60 (33.7%)
Others	23 (12.9%)	23 (12.9%)
Gestational age at randomization, wk	28.6 (2.9)	28.4 (2.9)
Cervical length at randomization, mm	15.3 (5.8)	15.2 (6.1)
Funneling at randomization	34 (19.0%)	32 (18.0%)
Sludge at randomization	3 (1.7%)	2 (1.1%)
Positive vaginal cultures at randomization	26 (14.5%)	28 (15.7%)
Positive endocervical cultures at randomization	24 (13.6%)	26 (14.9%)
Positive amniotic fluid culture at randomization	0	0
Tocolytic therapy		
Oxytocin receptor antagonist	174 (97.2%)	173 (97.2%)
B-mimetic	5 (2.8%)	5 (2.8%)
Corticosteroid treatment for fetal maturation	179 (100%)	178 (100%)

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

No significant differences between groups, prior to losses to follow-up.

^aWeight in kilograms divided by square of height in meters; ^bSelf-reported.

Pratcorona et al. Cervical pessary after threatened preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2018.

assessed using Kaplan-Meier analysis (Supplemental Figure, A). No statistical differences were observed between groups.

No significant differences were observed between groups in the spontaneous preterm birth rate <28 weeks of gestation. However, the spontaneous preterm birth rate <37 weeks of gestation was 14.7% (26/177) in the pessary group and 25.1% (44/175) in the expectant management group (RR, 0.58; 95% CI, 0.38e0.90; $P \frac{1}{4}$.01). The

cumulative percentage of patients who did not give birth spontaneously <37 weeks (Supplemental Figure, B) was significantly higher in the pessary group than in the expectant management group (hazards ratio, 0.57; 95% CI, 0.35e0.92; $P \frac{1}{4}$.02). The risk of spontaneous preterm birth <37 weeks of gestation did not vary significantly between groups with regard to previous preterm birth, cervical length at randomization, gestational age at randomization ethnicity, smoking and

body mass index (multivariate regression model). The number of patients needed to treat to prevent preterm delivery <37 weeks with the cervical pessary was estimated at 10 patients (9.57); to prevent an episode of hemorrhage was estimated at 2213 patients (2212.5); to prevent a new admission for threatened preterm labor was estimated at 7 patients (6.66); and to prevent a preterm prelabor rupture of membranes was estimated at 18 (17.42).

Mean interval to delivery (Table 3) was 64.7 days in the pessary group and 57.3 in the expectant management group (difference of 7.4 days, $P \frac{1}{4}$.01), and differed according to whether randomization was made <32 or >32 weeks. In patients randomized between 24e316 weeks, mean interval to delivery was 70.3 days in pessary bearers and 61.6 days in the expectant management group with a difference of 8.7 days ($P \frac{1}{4}$.007) while in patients randomized at 2³² weeks, differences in interval to delivery were not statistically significant. Although no differences in cervical length were found between groups at randomization, cervical length was significantly longer in pessary carriers at 4 and 8 weeks of follow-up compared with cervical length at the same time in women in the routine management group in whom it became progressively shorter as the pregnancy progressed (Figure 2).

Patients in the expectant management group required readmission for 2¹ threatened preterm labor episodes more frequently than those in the pessary group. These differences were statistically significant (8/177 [4.5%] vs 35/175 [20.0%]; RR, 0.23; 95% CI, 0.11e0.47; $P <$.0001). Statistical differences were observed between groups in the preterm premature preterm rupture of membranes rate, which was higher in the expectant management group than in the pessary group (4/177 [2.3%] vs 14/175 [8.0%]; RR, 0.28; 95% CI, 0.09e0.84; $P \frac{1}{4}$.01), as well as in maternal hospital stay (measured in days), which was shorter among pessary carriers (2.8 vs 3.1; $P \frac{1}{4}$.0001) (Table 4).

No differences were observed in vaginal or cervical swab results and treatment during follow-up. Oral

TABLE 3
Results: pregnancy outcomes according to treatment group

	Pessary, n = 177	No treatment, n = 175	RR (95% CI)	P value
Spontaneous delivery at <28 wk	4 (2.3%)	5 (2.9%)	0.79 (0.22–2.90)	.231
Spontaneous delivery at <34 wk	19 (10.7%)	24 (13.7%)	0.78 (0.45–1.38)	.625
Any delivery at <34 wk	20 (11.3%)	25 (14.3%)	0.76 (0.40–1.45)	.581
Spontaneous delivery at <37 wk	26 (14.7%)	44 (25.1%)	0.58 (0.38–0.90)	.01
Gestational age at delivery, wk	37.7 (3.0)	36.8 (3.2)	0.8 (2–1.5)	.0002
Interval to delivery, d	64.7 (26.8)	57.3 (26.7)	7.4 (1.8–13.0)	.01
Interval to delivery when randomization occurred <32 wk, d	70.3 (26.1)	61.6 (27.2)	8.7 (2.5–14.9)	.008
Positive vaginal cultures throughout pregnancy	26 (14.5%)	26 (14.6%)	0.99 (0.60–1.64)	.835
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	17 (65.4%)	17 (65.4%)		
<i>Escherichia coli</i>	5 (19.2%)	7 (26.9%)		
<i>Mycoplasma</i>	4 (15.4%)	2 (7.7%)		
Positive endocervical cultures throughout pregnancy	24 (13.6%)	24 (13.7%)	0.99 (0.58–1.67)	.882
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	16 (64.0%)	16 (66.7%)		
<i>Escherichia coli</i>	5 (20.0%)	7 (29.2%)		
<i>Mycoplasma</i>	4 (16.0%)	1 (4.2%)		
Chorioamnionitis	5 (2.8%)	4 (2.3%)	1.24 (0.34–4.53)	.679
Bleeding in pregnancy	7 (4.0%)	7 (4.0%)	0.99 (0.35–2.76)	.641
Preterm premature rupture of membranes	4 (2.3%)	14 (8.0%)	0.28 (0.09–0.84)	.01
Subsequent threatened preterm labor episodes	8 (4.5%)	35 (20.0%)	0.23 (0.11–0.47)	<.0001
Cesarean delivery	35 (19.8%)	36 (20.5%)	0.99 (0.46–2.15)	.163

Data are number (%) or mean (SD) unless otherwise noted.

CI, confidence interval; RR, relative risk.

Pratcorona et al. Cervical pessary after threatened preterm labor. Am J Obstet Gynecol 2018.

clindamycin 300 mg every 12 hours for 7 days was the most frequent antibiotic used in both groups. No differences were observed between groups in other secondary outcomes such as chorioamnionitis, vaginal bleeding, or iatrogenic delivery (Table 4). No major maternal pessary use-related adverse events occurred (Table 3). However, the following side effects did occur in the pessary group: all pregnant women with a pessary had vaginal discharge after pessary placement (177/177) and 35/177 (19.8%) patients required pessary repositioning without removal. Pessary removal for preterm delivery was

required in 26/177 patients (14.6%); pessary removal on patient request did not occur. No changes in pessary size were required. Results of the maternal satisfaction questionnaire were as follows: pain during pessary insertion, 3 (scale 0e10); pain during removal, 6 (scale 0e10), and recommendation of this intervention to others, 158/177 (89.3%) (Table 4). No differences were found between groups in neonatal morbidity and mortality (results shown in Table 5).

The same analysis was performed, stratifying by randomization <30 and >30 weeks, since the cut-off points

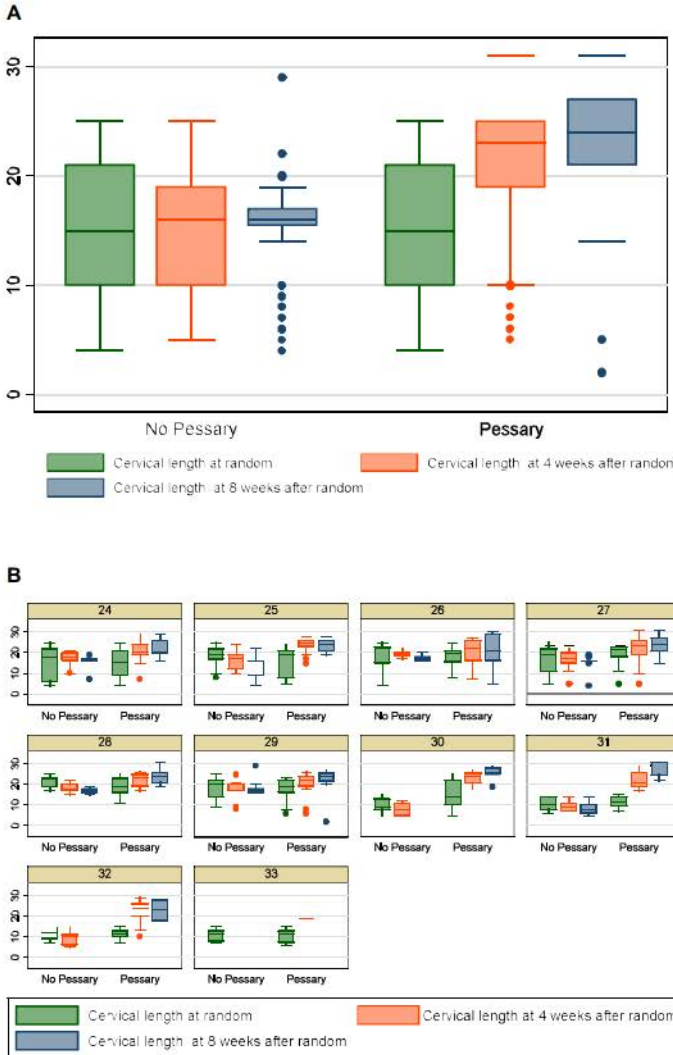
differed between groups; results (Supplemental Tables 1e4) were consistent with those commented on previously.

Comment

Principal findings

No differences were observed between groups in preterm birth rates <34 weeks; this may be explained by the fact that mean gestational age at delivery was 38.3 weeks in the treatment group and 37.3 weeks in the expectant management group, and only 19 vs 25 patients delivered <34 weeks in each group, a small number of patients for statistical

FIGURE 2
Intergroup differences in cervical length



Graphs by Gestational Age at randomization (weeks)
A, At randomization ($P \text{ } \frac{1}{4} \text{ } .84$), and at 4 weeks ($P < .0001$) and 8 weeks ($P < .0001$) after randomization. B, At randomization, and at 4 weeks and 8 weeks after randomization, by gestational age at randomization (weeks).

Pratconna et al. Cervical pessary after threatened preterm labor. Am J Obstet Gynecol 2018.

significance. The lower-than-expected group) is also noteworthy since it signifies that a larger sample would be needed to demonstrate differences.

Future and larger studies may confirm whether this trend toward improvement is sustained.

In this study, statistical differences were observed in the preterm birth rate <37 weeks of gestation in women with a short cervix remaining after an episode of threatened preterm labor; this is consistent with the theory that the longer the pessary is in place, the greater its impact on pregnancy prolongation will be. In our expectant management group, 25.1% of patients delivered before term, which concurs with previous publications;¹⁴ however, this rate was reduced to 14.7% in the pessary group, with statistically significant differences.

Various factors may explain our lower-than-expected preterm birth rate <34 weeks: only women for whom the decision to discharge had already been made and chorioamnionitis had been ruled out by amniocentesis were included, thereby probably excluding those at the highest risk who were not discharged before delivery. Further, ethnicity may have contributed to the low preterm birth rate since most of the women in our study were white, a population known to be at low risk of preterm birth compared to other ethnicities.¹²

Interval from the threatened preterm labor episode to delivery, measured in days, was significantly longer in pessary users (mean: 7.4 days, $P \text{ } \frac{1}{4} \text{ } .01$). When stratified by weeks at randomization, the maximum increase in the interval (8.7 days, $P \text{ } \frac{1}{4} \text{ } .008$) was observed in patients randomized <32 weeks, and no significance was found in differences observed beyond that point. This is particularly important considering that this subgroup of patients is at higher risk of preterm delivery after a threatened preterm labor episode (the lower gestational age is at the episode, the higher the risk of spontaneous preterm birth will be).¹⁴ The preterm premature rupture of membranes rate was significantly higher in the expectant management group than in the pessary group (8.0% vs 2.3%); our hypothesis regarding this difference is that the pessary-induced angulation and elongation of the

TABLE 4

Results: pessary safety and patient satisfaction

	Pessary n = 177	No treatment, n = 175	RR (95% CI)	P value
Side effects				
Vaginal discharge	177 (100%)	47 (26.9%)		<.0001
Pessary repositioning without removal	35 (19.8%)	—		
Pessary replacement	0	—		
Pessary removal				
Medical indication	26 (14.6%)	—		
Patient request	0	—		
Patient satisfaction questionnaire				
Pain at pessary placement (scale 0–10)	3	—		
Pain at pessary removal (scale 0–10)	6	—		
Recommendation of this intervention to others	158 (89.3%)	—		
Maternal hospital stay, d	2.8 (0.73)	3.1 (0.62)	0.3 (0.1–0.4)	.0001
Significant maternal adverse events	0	0		—

Data are number (%) or mean (SD) unless otherwise noted.

CI, confidence interval; RR, relative risk.

Pratcorona et al. Cervical pessary after threatened preterm labor. Am J Obstet Gynecol 2018.

cervical canal protect amniotic membranes from contact with the vaginal medium, thereby preserving their integrity.⁴⁶

Meaning of the results in context

Studies conducted to date on interventions to prevent spontaneous preterm birth after arrested preterm labor episodes failed to yield satisfactory results.^{34,35,47} In the largest randomized trial evaluating the effectiveness of progesterone vs placebo in preventing spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancies and threatened preterm labor,³⁴ the preterm birth rate at <37 weeks was significantly higher in the progesterone treatment group (RR, 1.4; 95% CI, 1.04–1.88; $P = .03$). No differences were detected in the spontaneous preterm birth rate <37 weeks of gestation between groups (RR, 1.2; 95% CI, 0.93–1.05). No differences

were observed in perinatal outcomes, duration of the first or any subsequent hospital stays, or the rate of threatened preterm labor recurrence. One of the limitations mentioned by the authors is the method used to assess compliance with drug treatment. Over 25% of participants did not return the unused medication and, in those who did, there was no way of proving whether they had really taken it. In comparison, the cervical pessary does not depend on women complying with the treatment, is easy to insert and remove when required and, furthermore, is an economical, noninvasive procedure.⁴⁸ We previously described a new technique for assessing cervical length in pessary carriers⁴¹ so that it can be monitored until the pessary is removed and appropriate clinical decisions can be made.

No clinical trials evaluating the use of cervical pessary after threatened preterm

labor have been published, although various studies by other groups on pessary use in both singleton⁴⁹ and twin^{50,52} pregnancies have been reported.

Clinical implications

Since a significant reduction in spontaneous preterm birth <37 weeks was observed in pessary carriers, but not <34 weeks, we could assume that pessary placement is a useful tool for preventing late prematurity in this group of patients. Late prematurity is a rising concern; 74% of all premature deliveries occur between 34–36 weeks of gestation, accounting for approximately 8% of all deliveries, and represent the fastest-growing and largest proportion of singleton preterm births.^{33,54} Compared with term newborns, late-preterm infants have higher complication and rehospitalization rates.^{55,56} Many studies also found an association with long-term disorders and sequelae.^{57,61}

It should be pointed out that, when pessaries are used, patients may have a moderate white, inodorous, vaginal discharge. Furthermore, a proportion of these patients (19.8% in our group) may report “feeling the pessary inside the vagina” after weeks without symptoms and require repositioning of the pessary. For this reason, patients should be advised to see their doctor if any abnormal symptom appears. No cases of pessary withdrawal were reported in the entire group and tolerability was not an issue.

As the satisfaction questionnaire showed, patients had more pain during pessary removal than insertion; however, the majority would recommend this intervention to others. It is also noteworthy that no severe bleeding was reported in the pessary group compared to the expectant management group.

Research implications

Although there was a considerable decrease in the spontaneous preterm birth rate, no significant reduction was found in neonatal morbidity. The reason for this is unclear and a larger sample may be necessary to demonstrate such a finding; the trial was not designed with

TABLE 5

Results: perinatal outcomes according to treatment group

	Pessary, n=177	No treatment, n=175	RR (95%CI)	Pvalue
Fetal death	0	0	-	-
Neonatal death	0	0	-	-
Birthweight <1500 g	11 (6.2%)	15 (8.6%)	0.73 (0.34-1.53)	.582
Birthweight <2500 g	20 (11.3%)	29 (16.6%)	0.68 (0.40-1.16)	.491
Adverse outcomes				
Necrotizing enterocolitis	7 (4.0%)	9 (5.1%)	0.77 (0.29-2.02)	.729
Intraventricular hemorrhage	0	0	-	-
Respiratory distress syndrome	3 (1.7%)	6 (3.4%)	0.49 (0.13-1.95)	.225
Retinopathy	0	0	-	-
Treatment for sepsis	0	0	-	-
Composite adverse outcomes	8 (4.4%)	12 (6.7%)	0.66 (0.28-1.58)	.09

Data are number (%) unless otherwise noted.

CI, confidence interval; RR, relative risk.

Pratoronaa et al. Cervical pessary after threatened preterm labor. Am J Obstet Gynecol 2018.

sufficient power to address these endpoints. If our data were combined with those of other trials (APOSTEL VI Trial⁶²), we might be able to ascertain whether this trend toward a reduction in neonatal morbidity in the pessary group could be confirmed.

The mechanism of action of cervical pessaries remains to be clarified. Theoretically, the potential effect relies on their mechanical ability to bend the cervix backwards, slightly elongating it and changing the uterocervical angle, in some way preserving its integrity.^{46,63} Another mechanism of action to be considered is the change in vaginal microbiome that may occur with the use of the cervical pessary in these high-risk patients and its role as a cause or effect.^{54,67}

Strengths and limitations

This randomized trial, the first to be conducted to date on the use of a cervical pessary for preterm birth prevention after a threatened preterm labor episode and a remaining maternal short cervix, yielded a reduction in the spontaneous preterm birth rate in this subgroup of patients at high risk of spontaneous preterm birth for which no useful tool to reduce the risk is available to date.

Although the spontaneous preterm birth rate <37 weeks was a secondary

outcome in our study design, the statistical significance observed sufficed to guarantee the usefulness of the cervical pessary in preventing spontaneous preterm birth in this population. We await with interest the results of the APOSTEL VI Trial, a registered multicenter randomized trial carried out in The Netherlands that was still including patients when the present article was written; the trial aims to ascertain whether the pessary can lower the spontaneous preterm birth rate <37 weeks in singleton or twin pregnancies with short cervical length remaining after a threatened preterm labor episode.⁶²

Although masking was impossible owing to the nature of the intervention, use of the pessary might have affected medical decision-making. We believe that the nonmasked nature of this trial did not cause substantial bias since the endpoint of the trial was gestational age at delivery (objective outcome).

A further strength of our trial was that the research team comprised the clinicians who usually attend to women in the specialized preterm delivery unit; consequently, their pregnancies were followed up by fully experienced physicians, even those included in a trial, and not a separate research team. Patients

also had rapid access to the clinic if any abnormal symptom or clinical change was perceived.

Conclusions

Although no reduction in the spontaneous preterm birth rate <34 weeks could be demonstrated, significant differences were observed <37 weeks, with no severe maternal or fetal side effects, indicating that the cervical pessary could be considered an affordable, safe, and reliable tool for reducing the risk of late spontaneous preterm birth in singleton pregnancies of women with short cervical length remaining after a threatened preterm labor, a high-risk population in which no intervention has proven efficacious to date. Preterm premature rupture of membranes and threatened preterm labor recurrence rates were also reduced with pessary placement from 8.0e2.3% and from 20.0e4.5%, respectively, which could potentially lead to considerable social and financial savings. n

Acknowledgment

Dr Arabin (Witten, Germany) very kindly provided advice, recommendations, and suggestions on the use of the cervical pessary in pregnant women free of charge. We thank Christine O'Hara for her help with the English version of this manuscript. We also thank the participants

who agreed to take part in the study, members of the multiple review committees who helped to refine the study protocol, and the Clara-Ángela Foundation for developing and manufacturing the cervical pessaries used in this trial.

References

- Chang HH, Larson J, Blencowe H, et al. Born Too Soon Preterm Prevention Analysis Group. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet* 2013;381:223-34.
- Ouyang F, Zhang J, Betrán AP, Yang Z, Souza JP, Meriáldi M. Recurrence of adverse perinatal outcomes in developing countries. *Bull World Health Organ* 2013;91:357-67.
- Hack M, Taylor HG, Klein N, Eiben R, Schatschneider C, Mercuri-Minich N. School-age outcomes in children with birth weights under 750 g. *N Engl J Med* 1994;331:753-9.
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: final data for 2013. *Natl Vital Stat Rep* 2015;64:1-65.
- Travers CP, Carlo WA, McDonald SA, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Mortality and pulmonary outcomes of extremely preterm infants exposed to antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:130.e1-13.
- Smid MC, Lee JH, Grant JH, et al. Maternal race and intergenerational preterm birth recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:480.e1-9.
- Paules C, Pueyo V, Martí E, et al. Threatened preterm labor is a risk factor for impaired cognitive development in early childhood. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:157.e1-7.
- Hurley EG, DeFranco EA. Influence of paternal age on perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:566.e1-6.
- Wallace JL, Aland KL, Blatt K, Moore E, DeFranco EA. Modifying the risk of recurrent preterm birth: influence of trimester-specific changes in smoking behaviors. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:310.e1-8.
- Wallace ME, Mendola P, Kim SS, et al. Racial/ethnic differences in preterm perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:306.e1-12.
- 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.
- McPheeters ML, Miller WC, Hartmann KE, et al. The epidemiology of threatened preterm labor: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1325-9.
- Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med* 2007;357:477-87.
- Shmueli A, Aviram A, Ben-Mayor Bashi T, et al. Risk factors for spontaneous preterm delivery after arrested episode of preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:727-32.
- Raba G, Kotarski J. Evaluation of risk factors can help to predict preterm delivery within 7 days. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:100.e10. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* JULY 2018
- in women hospitalized for threatened preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:3142-6.
- Roos C, Schuit E, Scheepers HC, et al. for APOSTEL-II Study Group. Predictive factors for delivery within 7 days after successful 48-hour treatment of threatened preterm labor. *AJP Rep* 2015;5:e141-9.
- Bruijn MM, Kamphuis EI, Hoesli IM, et al. The predictive value of quantitative fibronectin testing in combination with cervical length measurement in symptomatic women. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:793.e1-8.
- Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:431-8.
- Gomez-Lopez N, Romero R, Xu Y, et al. Amniotic fluid neutrophils in women with intra-amniotic infection and/or inflammation of fetal or maternal origin? *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:693.e1-16.
- Berghella V, Gimovsky AC, Levine LD, Vink J. Cesarean in the second stage: a possible risk factor for subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:1-3.
- Ashwal E, Shinar S, Wertheimer A, et al. Presentation to delivery interval in women with early preterm delivery presenting with preterm labor: the effect of gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30:2356-61.
- Hiersch L, Yogev Y, Domnit N, Meizner I, Bardin R, Melamed N. The role of cervical length in women with threatened preterm labor: is it a valid predictor at any gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:532.e1-9.
- Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor and birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD002255.
- Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DN. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD004452.
- Saccone G, Suhag A, Berghella V. 17-alpha-Hydroxyprogesterone caproate for maintenance tocolysis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:16-22.
- Han S, Crowther CA, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD000940.
- Naik Gaunekar N, Raman P, Bain E, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD004071.
- Papatsonis DN, Flenady V, Liley HG. Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD005938.
- Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD004947.
- Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:161-80.
- Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth at 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:308-17.
- Young D. Clinical trials and tribulations: 17OHP and preventing recurrent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:543-6.
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. The choice of progesterone for the prevention of preterm birth in women with singleton pregnancy and prior preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:B11-3.
- Martinez de Tejada B, Karolinski A, et al. 4P Trial Group. Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labor (4P): randomized double-blind placebo-controlled trial. *BJOG* 2015;122:80-91.
- Palacio M, Cobo T, Antolin E, et al. Vaginal progesterone as maintenance treatment after an episode of preterm labor (PROMISE) study: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *BJOG* 2016;123:1990-9.
- Areia A, Fonseca E, Moura P. Progesterone use after successful treatment of threatened pre-term delivery. *J Obstet Gynaecol* 2013;33:678-81.678-81.
- Jin XH, Li D, Huang LL. Cervical pessary for prevention of preterm birth: a meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:42560.
- Goya M, Pratcorona L, Merced C, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomized controlled trial. *Lancet* 2012;379:1800-6.
- 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.
- Crispi F, Llorca 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.
- Kiefer DG, Peltier MR, Keeler SM, et al. Efficacy of midtrimester short cervix interventions is conditional on intraamniotic inflammation. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:276.e1-6.
- Vaisbuch E, Hassan SS, Mazaki-Tovi S, et al. Patients with an asymptomatic short cervix (<or=15 mm) have a high rate of subclinical

- intraamniotic inflammation: implications for patient counseling. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:433.e1-8.
43. 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;38:205-9.
44. Hosmer DW Jr, Lemeshow S. *Applied logistic regression*, 2nd ed. New York: John Wiley; 2000.
45. Hosmer DWLS. *Applied survival analysis: regression modeling of time to event data*. New York: John Wiley; 1999.
46. 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.
47. Eke AC, Chalan T, Shukur G, Eleje GU, Okafor CI. A systematic review and meta-analysis of progestogen use for maintenance tocolysis after preterm labor in women with intact membranes. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;132:11-6.
48. Arabin B, Alifreic Z. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:390-9.
49. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, et al. A randomized trial of a cervical pessary to prevent preterm singleton birth. *N Engl J Med* 2016;374:1044-52.
50. Liem S, Schuit E, Hegeman M, et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Lancet* 2013;382:1341-9.
51. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:3.e1-9.
52. Goya M, de la Calle M, Pratorcorona L, et al. on behalf of the PECEP-Twins Trial Group. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:145-52.
53. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:374.e1-9.
54. Santos IS, Matijasevich A, Silveira MF, et al. Associated factors and consequences of late preterm births: results from the 2004 Pelotas birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008;22:350-9.
55. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a cervical length classification system. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:113-8.
56. Souter V, Kauffman E, Marshall AJ, Katon JG. Assessing the potential impact of extending antenatal steroids to the late preterm period. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:461.e1-7.
57. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006;118:1207-14.
58. Lynch AM, Wagner BD, Hodges JK, et al. The relationship of the subtypes of preterm birth with retinopathy of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:354.e1-8.
59. Herrera CA, Stoerker J, Carlquist J, et al. Cell-free DNA, inflammation, and the initiation of spontaneous term labor. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:583.e1-8.
60. Catov JM, Scifres CM, Caritis SN, Bertolet M, Larkin J, Parks WT. Neonatal outcomes following preterm birth classified according to placental features. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:411.e1-14.
61. McKinney D, House M, Chen A, Muglia L, DeFranco E. The influence of interpregnancy interval on infant mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:316.e1-9.
62. Hermans FJ, Schuit E, Opmeer BC, et al. Effectiveness of a cervical pessary for women who did not deliver 48 h after threatened preterm labor (assessment of perinatal outcome after specific treatment in early labor: Apostel VI trial). *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:154.
63. Cannie MM, Dobrescu O, Gucciardo L, et al. Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:426-33.
64. Romero R, Hassan SS, Gajer P, et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome* 2014;2:18.
65. Kindinger LM, Bennett PR, Lee YS, et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome* 2017;5:6.
66. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Sadovsky Y, Caughey AB, DiVito M, D'Alton ME, Murtha AP; SMFM Research Committee. Research to knowledge: promoting the training of physician-scientists in the biology of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:B9-13.
67. Stout MJ, Zhou Y, Wylie KM, Tarr PI, Macones GA, Tuuli MG. Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:356.e1-18.

Author and article information

From the Maternal-Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona (all authors); and Maternal and Child Health and Development Network (SAMID), Instituto Salud Carlos III, Madrid (Dr Goya, Lurba, Cabero, and Carreras) Spain.

[†]These authors contributed equally to this article. Received Feb. 10, 2018; revised April 4, 2018; accepted April 18, 2018.

The other members of the Trial Group are listed in the Appendix.

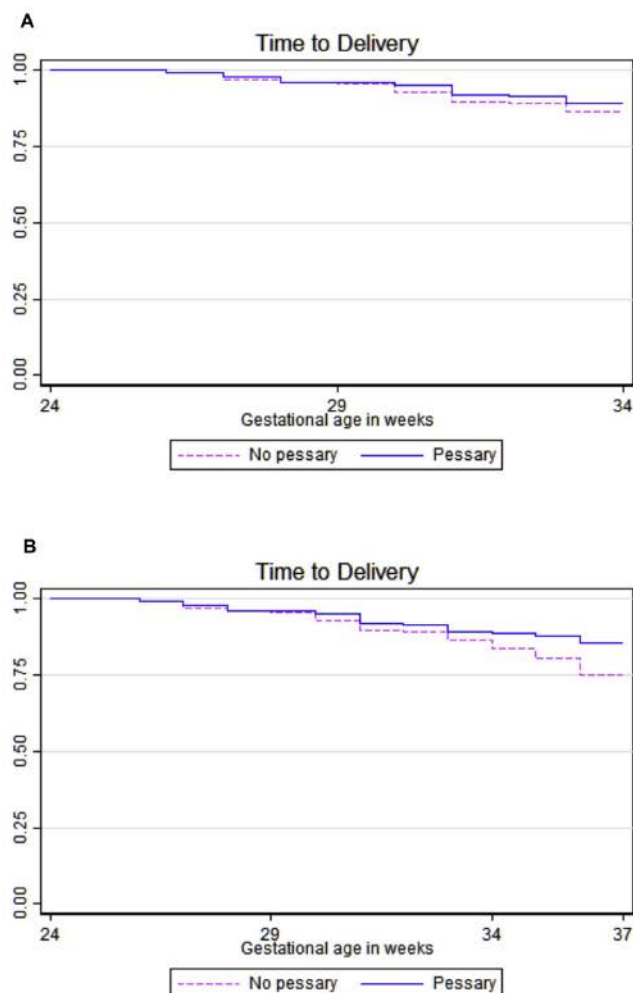
The authors report no conflict of interest.

Corresponding author: Maria Goya, MD, PhD. mgoya@vhebron.net

Appendix

Trial management

In addition to the authors, the following researchers participated in the PECEP-RETARD Trial Group: Silvia Arévalo, Mayte Avilés, Inés Calero, Manel Casellas, Marina Folch, Andrea Gascón, Manel Mendoza, M^a Angeles Sanchez, Anna Suy.

SUPPLEMENTAL FIGURE
Kaplan-Meier plot


Kaplan-Meier plot of probability of continued pregnancy without delivery among patients receiving cervical pessary compared with expectant management group. A, For 34 weeks, hazard ratio [HR], 0.78 (95% confidence interval [CI], 0.43e1.42) $P = .4100$. B, For 37 weeks, HR, 0.57 (95% CI, 0.35e0.92) $P = .0221$.

Pratorcorona et al. Cervical pessary after threatened preterm labor. Am J Obstet Gynecol 2018.

SUPPLEMENTAL TABLE 1**Baseline characteristics when randomization was made <30 weeks (gestational age between 240–296 weeks, cervical length \leq 25 mm)**

Gestational age between 240–296 wk, cervical length \leq 25 mm	Pessary, n = 105	No treatment, n = 106
Maternal age, y	28.3 (5.4)	29.6 (5.6)
Body mass index ^a	24.6 (3.8)	25.3 (5.0)
Obstetric history		
Nulliparous	52 (49.5%)	49 (46.2%)
Parous with no previous preterm birth	42 (40.0%)	47 (44.8%)
Parous with \geq 1 previous preterm births	11 (10.5%)	10 (9.5%)
Cigarette smoking during pregnancy	19 (18.1%)	22 (20.8%)
Race ^b		
White	65 (61.9%)	60 (56.6%)
Latin American	28 (26.7%)	35 (33.0%)
Others	12 (11.4%)	11 (10.4%)
Gestational age at randomization, wk	26.5 (1.7)	26.3 (1.7)
Cervical length at randomization, mm	17.6 (5.6)	18.0 (6.0)
Funneling at randomization	29 (27.6%)	21 (19.8%)
Sludge at randomization	3 (2.86%)	2 (1.9%)
Positive vaginal cultures at randomization	20 (19.1)	23 (21.7%)
Positive endocervical cultures at randomization	19 (18.3%)	23 (22.1%)
Positive amniotic fluid culture at randomization	0	0
Tocolytic therapy	105 (100%)	106 (100%)
Oxytocin receptor antagonist	103 (98.1%)	104 (98.1%)
B-mimetic	2 (1.9%)	2 (1.9%)
Corticosteroid treatment for fetal maturation	105 (100%)	106 (100%)

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

No significant differences between groups, prior to losses to follow-up.

^a Weight in kilograms divided by square of height in meters; ^b Self-reported.

Pratcorona et al. Cervical pessary after threatened preterm labor. Am J Obstet Gynecol 2018.

SUPPLEMENTAL TABLE 2Comparison of results when randomization was made <30 weeks (gestational age between 24⁰–29⁶ weeks, cervical length ≤25 mm)

Gestational age between 24.0–29.6 wk, cervical length ≤25 mm	Pessary, n = 105 no. (%)	No treatment, n = 106 no. (%)	RR (95% CI)	P value
Spontaneous delivery at <28 wk	4 (3.85%)	5 (4.81%)	0.80 (0.22–2.90)	ns
Spontaneous delivery at <34 wk	14 (13.5%)	22 (21.2%)	0.64 (0.34–1.17)	ns
Any delivery at <34 wk	14 (13.5%)	22 (21.2%)	0.64 (0.34–1.17)	ns
Spontaneous delivery at <37wk	18 (17.3%)	29 (27.9%)	0.62 (0.37–1.05)	ns
Gestational age at delivery, wk	37.3 (3.5)	36.3 (3.7)	—	.005
Interval to delivery, d	76.5 (25.9)	67.4 (28.0)	—	.01
Interval to delivery when randomization occurred <32 wk, d	76.5 (25.9)	67.4 (28.0)	—	.01
Positive vaginal cultures throughout pregnancy	20 (19.1%)	21 (19.8%)	0.96 (0.55–1.67)	ns
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	13 (65%)	14 (66.7%)		
<i>Escherichia coli</i>	3 (15%)	6 (28.6%)		
<i>Mycoplasma</i>	4 (20%)	1 (4.8%)		
Positive endocervical cultures throughout pregnancy	19 (18.3%)	21 (20.2%)	0.90 (0.52–1.58)	ns
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	12 (63.2)	14 (66.7%)		
<i>Escherichia coli</i>	3 (15.8%)	6 (28.6%)		
<i>Mycoplasma</i>	4 (21.1%)	1 (4.8%)		
Chorioamnionitis	5 (4.8%)	4 (3.9%)	1.25 (0.35–4.52)	ns
Bleeding in pregnancy	6 (5.8%)	3 (2.9%)	2.00 (0.51–7.78)	ns
Preterm premature rupture of membranes	3 (2.9%)	8 (7.7%)	0.38 (0.10–1.37)	ns
Subsequent threatened preterm labor episodes	7 (6.7%)	24 (23.1%)	0.29 (0.13–0.65)	.0009
Cesarean delivery	19 (18.1%)	20 (18.9%)		ns
Fetal death	0	0	—	
Neonatal death	0	0	—	
Birthweight <1500 g	11 (10.6%)	15 (14.4%)	0.73 (0.35–1.52)	ns
Birthweight <2500 g	14 (13.5%)	24 (23.1%)	0.58 (0.32–1.06)	ns
Adverse outcomes				—
Necrotizing enterocolitis	6 (5.7%)	9 (8.36%)	0.67 (0.25–1.81)	ns
Intraventricular hemorrhage	0	0	—	
Respiratory distress syndrome	3 (2.9%)	6 (5.8%)	0.50 (0.13–1.95)	ns
Retinopathy	0	0	—	
Treatment for sepsis	0	0	—	—
Composite adverse outcomes	7 (6.7%)	12 (11.3%)	0.59 (0.24–1.44)	ns

Data are number (%) or mean (SD) unless otherwise noted.

CI, confidence interval; RR, relative risk.

Pratcorona et al. Cervical pessary after threatened preterm labor. Am J Obstet Gynecol 2018.

SUPPLEMENTAL TABLE 3**Baseline characteristics when randomization was made ≥ 30 weeks (gestational age between 300–336 weeks, cervical length ≤ 15 mm)**

Gestational age between 300–336 wk, cervical length ≤ 15 mm	Pessary, n = 74	No treatment, n = 72
Maternal age, y	29.2 (5.2)	29.0 (5.1)
Body mass index ^a	24.7 (4.5)	24.4 (4.1)
Obstetric history		
Nulliparous	38 (52.0%)	36 (51.4%)
Parous with no previous preterm birth	28 (38.4%)	28 (40%)
Parous with ≥ 1 previous preterm births	7 (9.6%)	6 (8.6%)
Cigarette smoking during pregnancy	16 (21.6%)	11 (15.3%)
Race^b		
White	41 (55.4%)	35 (48.6%)
Latin American	22 (29.7%)	25 (34.7%)
Others	11 (14.9%)	12 (16.7%)
Gestational age at randomization, wk	31.5 (1.1)	31.4 (1.2)
Cervical length at randomization, mm	12.1 (4.3)	11.0 (3.1)
Funneling at randomization	5 (6.8%)	11 (15.3%)
Sludge at randomization	0	0
Positive vaginal cultures at randomization	6 (8.1%)	5 (6.9%)
Positive endocervical cultures at randomization	5 (6.9%)	3 (4.2%)
Positive amniotic fluid culture at randomization	0	0
Tocolytic therapy	74 (100%)	72 (100%)
Oxytocin receptor antagonist	71 (96.0%)	69 (95.8%)
B-mimetic	3 (4.1%)	3 (4.2%)
Corticosteroid treatment for fetal maturation	74 (100%)	72 (100%)

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

No significant differences between groups, prior to losses to follow-up.

^a Weight in kilograms divided by square of height in meters; ^b Self-reported.

Prakorona et al. Cervical pessary after threatened preterm labor. Am J Obstet Gynecol 2018.

SUPPLEMENTAL TABLE 4

Comparison of results when randomization was made ≥ 30 weeks (gestational age between 300–336 weeks, cervical length ≤ 15 mm)

Gestational age between 300–336 wk, cervical length ≤ 15	Pessary, n = 74	No treatment, n = 72	RR (95% CI)	P value
Spontaneous delivery at <28 wk	—	—	—	—
Spontaneous delivery at <34 wk	5 (6.9%)	2 (2.8%)	2.43 (0.49–12.13)	ns
Any delivery at <34 wk	6 (8.1%)	3 (4.2%)	2.56 (0.35–13.15)	ns
Spontaneous delivery at <37 wk	8 (11.0%)	15 (21.1%)	0.52 (0.23–1.15)	ns
Gestational age at delivery wk	38.2 (2.09)	37.6 (1.9)	—	.015
Interval to delivery, d	47.9 (17.6)	42.3 (15.4)	—	.03
Interval to delivery when randomization occurred <32 wk, d	53.6 (18.7)	45.9 (16.8)	—	.02
Positive vaginal cultures throughout pregnancy	6 (8.1%)	5 (6.9%)	1.17 (0.37–3.66)	ns
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	4 (66.7%)	3 (60%)		
<i>Escherichia coli</i>	2 (33.3%)	1 (20.0%)		
<i>Mycoplasma</i>	0	1 (20.0%)		
Positive endocervical cultures throughout pregnancy	5 (6.9%)	3 (4.2%)	1.62 (0.40–6.53)	ns
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	4 (66.7%)	2 (66.7%)		
<i>Escherichia coli</i>	2 (33.3%)	1 (33.3%)		
<i>Mycoplasma</i>	0	0		
Chorioamnionitis	0	0	—	—
Bleeding in pregnancy	1 (1.4%)	4 (5.6%)	0.24 (0.03–2.12)	ns
Preterm premature rupture of membranes	1 (1.4%)	6 (8.4%)	0.16 (0.02–1.31)	ns
Subsequent threatened preterm labor episodes	1 (1.4%)	11 (15.5%)	0.09 (0.01–0.67)	.002
Cesarean delivery	16 (21.6%)	16 (22.2%)		ns
Fetal death	0	0	—	—
Neonatal death	0	0	—	—
Birthweight <1500 g	0	0	—	—
Birthweight <2500 g	6 (8.2%)	5 (7.0%)	1.17 (0.37–3.65)	ns
Adverse outcomes				
Necrotizing enterocolitis	1 (1.4%)	0	—	—
Intraventricular hemorrhage	0	0	—	—
Respiratory distress syndrome	0	0	—	—
Retinopathy	0	0	—	—
Treatment for sepsis	0	0	—	—
Composite adverse outcomes	1 (1.4%)	0	—	—

Data are number (%) or mean (SD) unless otherwise noted.

CI, confidence interval; RR, relative risk.

Pratcorona et al. Cervical pessary after threatened preterm labor. Am J Obstet Gynecol 2018.

**5a
PART**

DISCUSSIÓ

En aquesta tesi doctoral es demostra la hipòtesi que el pesari cervical és útil en la prevenció del PP en dues poblacions d'alt risc per part prematur, seleccionades per LC: les gestacions gemel·lars assintomàtiques que al segon trimestre presenten un cèrvix curt, i les gestants amb gestacions úniques que presenten un cèrvix curt i romanen assintomàtiques després d'un episodi d'APP.

Resultats principals:

Els resultats de l'Estudi 1 confirmen que, en gestacions gemel·lars seleccionades per LC, la inserció d'un pesari cervical entorn les 22 SA disminueix la taxa de PP abans de les 34SA. En el nostre estudi, aquesta reducció fou del 59%, del 39.4% al grup control al 16.2% al grup pesari. També es va objectivar una disminució de la taxa de pes en néixer inferior a 2500g. Malgrat la disminució significativa de la taxa de PP, no es va poder demostrar una reducció de la taxa de la resta de factors de morbiditat neonatal. Les raons per explicar l'absència de millora en els resultats perinatals no són clares. És possible que una massa mostral més gran sigui necessària per demostrar aquest canvis, i el nostre estudi no va ésser dissenyat amb potència suficient per assolir aquests objectius. Tenint en compte la prolongació de la gestació i la reducció en la taxa de baix pes en néixer en bessons, el pesari cervical s'hauria de considerar una intervenció vàlida per la prevenció del PP en aquest grup de molt alt risc.

No es van observar diferències en la taxa de PP abans de les 28 SA entre els dos grups; pot ser que el mecanisme d'acció del pesari no permeti modificar cèrvixs molt curts (els parts <28 SA es van produir en el grup deLC més curta). Tampoc s'apreciaren diferències significatives en la taxa de PP <37 SA, potser a causa que el pesari no sigui capaç de contrarrestar l'efecte de la sobredistensió miometrial de les gestacions gemel.lars més enllà de les 34 SA.

En el cas de l'Estudi 2 no es van poder demostrar diferències significatives entre els dos grups d'estudi en la taxa de PP <34 SA. Això, en part, pot explicar-se pel fet que la mitjana de l'edat gestacional al part va ser de 38³ SA en el grup pesari i de 37³ en el grup control, i que només 19 vs 25 pacients van presentar un part abans de les 34 SA respectivament a cada grup, un nombre petit de pacients per assolir significació estadística. El fet que la taxa de PP <34 SA en el grup control fos inferior a l'esperada (del 13,7% enlloc del 25% esperat) és important, ja que indica que una mida mostral més gran seria necessària per demostrar diferències. Estudis randomitzats més grans serien necessaris per determinar si aquesta tendència a la millora de la taxa de PP <34 SA observada es confirma.

En aquest treball s'observàren diferències estadísticament significatives en la taxa de PP <37 SA entre les pacients amb LC disminuïda després d'una APP que duïen pesari i les que no; això s'adiria amb la teoria que, a major temps d'ús del pesari, major impacte en la prolongació de la

gestació. En el grup control, un 25,1% de les pacients van presentar un PP <37 SA, fet que és consistent amb les dades publicades a la literatura (Shmueli A et al., 2016), mentre que, en el grup pesari, aquesta taxa es veié reduïda a un 14,7%, amb una disminució significativa del 42%, confirmant així les hipòtesis que aquestes pacients presenten una taxa augmentada de PP i que la inserció d'un pesari cervical disminueix aquesta taxa.

L'interval entre l'APP i el part fou significativament més llarg en les portadores de pesari (7,4 dies més llarg, de mitjana). En l'estratificació per edat gestacional a la randomització, aquesta diferència en l'interval al part fou màxima quan la randomització es féu abans de les 32 SA, arribant als 8,7 dies de mitjana. Això és particularment important, ja que l'edat gestacional en el moment de l'APP és, com la LC, un factor de risc independent per PP en aquestes pacients, éssent major el risc a menor edat gestacional a l'episodi.

En aquest Estudi 2 tampoc es van poder demostrar millores significatives en la morbiditat neonatal (4,4% en el grup pesari vs 6,7% en el grup control). De la mateixa manera que a l'Estudi 1, el nostre treball no va ésser dissenyat per atènyer aquests objectius, i una massa mostral més gran seria necessària per dilucidar si es confirma aquesta tendència a la millora. Sí, però, que es va demostrar una reducció significativa amb l'ús del pesari cervical en la taxa de RPMP (2,3% vs 8%) i en la de reingrés per nou episodi d'APP (4,5% vs 20%).

Punts forts i limitacions:

Aquests estudis compten amb la força d'haver reclutat gairebé 3000 gestacions gemel·lars durant l'ecografia morfològica del segon trimestre, en el cas de l'Estudi 1, i de més de 1000 gestants després d'un episodi d'APP, en el cas de l'Estudi 2. L'Estudi 1, a més, va ser un estudi randomitzat multicèntric en 5 hospitals del mateix país. L'Estudi 2, el primer dut a terme mitjançant pesaris cervicals en pacients amb cèrvix curt després d'una APP, ha donat resultats beneficiosos en la disminució del PP en aquestes pacients, en les que cap intervenció havia mostrat eficàcia. Pel que fa al fet que la taxa de PP <37 SA fos un objectiu secundari en el disseny del nostre estudi, la significació estadística observada és suficient per garantir la utilitat del pesari cervical en la prevenció del PP en aquestes pacients, amb un nombre necessari de pacients a tractar per evitar un part <37 SA de tant sols 7 pacients.

La disminució significativa de la taxa de PP <37 SA en l'Estudi 2, però no en la de PP <34 SA, podria indicar que el pesari és útil en la prevenció de la prematuritat tardana en aquestes pacients que romanen amb un cèrvix curt posteriorment a una APP. La prematuritat tardana, contràriament al que passava fa uns anys, és una problemàtica a la que actualment se li atorga una gran rellevància: un 74% del total de PP ocorren entre les 34 i les 36⁶ SA, representant un 8% del total dels parts, i són, de fet, la proporció més gran i amb

major creixement del total de parts prematurs en gestacions úniques (Santos IS et al., 2008; Teune MJ et al., 2011). Comparats amb els nadons a terme, els infants nascuts tardanament prematurs ténen taxes més elevades de complicacions i de rehospitalització, i diversos estudis han descrit associació amb sequel·les i trastorns a llarg termini (Raju TN et al., 2006; Santos IS et al., 2008; Goldenberg RL et al., 2012; Souter V et al., 2017).

La selecció dels casos, en ambdós treballs, fou per LC i no es van realitzar canvis en el protocol un cop iniciats els estudis. L'estimació de la LC fou realitzada per ecografistes experts, així com el seguiment de les pacients, que fou a càrrec de clínics experimentats en la inserció, retirada i maneig de pacients portadores de pesari cervical. És important remarcar també que la taxa de PP <34 SA en el grup control fou consistent amb la que s'havia estimat en el càlcul de la potència de l'estudi i amb la publicada a la literatura científica, en el cas de l'Estudi 1. En canvi, en l'Estudi 2 fou inferior a l'esperada, com hem comentat. Diversos factors poden explicar la taxa de PP <34 SA inferior a l'esperada del grup control: en el nostre estudi només vam incloure pacients en les que s'havia pres la decisió de donar-los l'alta a domicili després de l'episodi d'APP, i a les que mitjançant una amniocentesi s'havia descartat una corioamnionitis, exclouent així, probablement, les dones amb un risc de PP més gran, que no van arribar a ser donades d'alta abans del part. L'ètnia també pot haver jugat un paper rellevant, ja que les

pacients del nostre treball éren, majoritàriament, caucàsiques, una població amb un risc de PP baix comparat amb el d'altres ètnies.

Es va escollir la mesura de la LC com a test de cribratge per el seu cost relativament baix, la seva corba d'aprenentatge curta, i la bona tolerància per part de les pacients. Al seu temps, el pesari cervical és un dispositiu econòmic, no invasiu i fàcil de col·locar i també de retirar en cas que sigui necessari. Malgrat que no es van apreciar efectes adversos importants en les usuàries de pesari en cap dels dos estudis, sí que van presentar majoritàriament un augment de fluxe vaginal blanc, inodor i no infecció. Un 16% de les portadores de pesari de l'Estudi 1 i un 19.8% de les de l'Estudi 2 referiren percebre el pesari dins la vagina després de setmanes sense presentar símptomes, i van requerir reposicionament del dispositiu sense necessitat de retirar-lo. Només en dos casos en el cas dels gemel·lars es va requerir retirar el pesari per col·locar-lo de nou, i la tolerància no va ser un problema, ni tant sols en aquests dos casos. Cap pacient de l'Estudi 2 va requerir retirada del pesari. Mitjançant el qüestionari de satisfacció sabem que la retirada del dispositiu es percep com a més dolorosa que la inserció, però, malgrat això, la majoria recomanarien aquesta intervenció a altres pacients.

El mecanisme d'acció del pesari segueix éssent inderterminat. El mecanisme proposat més acceptat és que angula el cèrvix cap a la paret posterior de la vagina, de tal manera que no tan sols l'elonga

lleument, sinó que enforteix d'alguna manera el canal cervical i disminueix el contacte de les membranes amb el medi vaginal, preservant-ne així la seva integritat (Arabin B et al., 2013). Aquesta teoria és consistent amb la disminució significativa de la taxa de RPMP de l'Estudi 2, d'un 8% a un 2,3%. A l'Estudi 1 la disminució del 9,1% a l'1,5% no va resultar significativa, però sí que ho va ser al treball sobre pesari cervical publicat pel nostre grup anteriorment en gestacions úniques amb cèrvix curt al segon trimestre (2% vs 9% (Goya M et al., 2012)). En el cas de l'Estudi 2 l'ús del pesari es va associar, a més, amb una disminució significativa de la taxa de reingrés per nous episodis d'APP, del 20 al 4,5%, que també pot guardar relació amb la contrarrestació de la debilitat del cèrvix després d'un episodi d'APP mitjançant la inserció del pesari. Reforçant aquesta teoria, a l'Estudi 2 es va comparar l'evolució de la LC entre les pacients portadores de pesari i les del grup control, evidenciant-se una elongació de la LC posterior a la col·locació del pesari, amb diferències significatives respecte del grup control. Aquestes troballes confirmen la hipòtesi plantejada que la inserció del pesari cervical, com a suport del cèrvix, comportarà una disminució de complicacions obstètriques derivades del cèrvix curt, com la RPMP o nous episodis d'APP.

Atès que l'emascamentno és possible a causa de la naturalesa mateixa de la intervenció, l'ús del pesari podria haver

afectat la presa de decisions mèdiques. Malgrat això, no creiem que aquesta limitació causés un biaix substancial, ja que el maneig i tractament, en cas que fos necessari, foren similars en ambdós grups en els dos estudis, com es descriu als apartats “Mètodes” i “Resultats” de cadascun d’ells, i que l’objectiu principal en ambdós casos era la taxa de PP <34 SA, que és una dada objectiva.

Comparació amb altres estudis:

Com s’ha comentat a la introducció d’aquesta tesi doctoral, la disminució de la taxa de PP <34 SA en gestants amb gestacions gemel·lars assintomàtiques amb cèrvix curt al segon trimestre és consistent amb les dades publicades per Hui i cols. al ProTWIN Trial, on la taxa de PP <34 SA disminuïa amb la inserció d’un pesari en les gestants amb una LC inferioral percentil 25 (38mm) d’un 30 a un 14% (Liem S et al, 2013). No així amb l’estudi publicat posteriorment per de Nicolaides i cols., que en la població seleccionada per LC ≤25 mm la taxa de PP <34 SA va ser del 31,1% al grup pesari i del 25,9% al grup control (Nicolaides KH et al., 2016). La taxa de PP <34 SA del grup control amb cèrvix curt és, en aquest cas, inusualment baixa, comparada amb la publicada a la literatura, que oscil·la entre el 35 i el 50% segons les sèries. Addicionalment, a diferència del nostre protocol, en aquest estudi es retirava el pesari en cas de RPMP, amb una taxa de PP <34 SA

en aquests casos del 90,2%. Com hem comentat anteriorment, i tal i com reporten els autors, el fet que els diversos professionals als diferents països participants no rebessin formació específica en la inserció de pesaris i en el maneig d'aquestes pacients és un factor limitant en aquest estudi, i pot haver influït en l'elevada taxa de retirada del pesari cervical abans de les 34 setmanes en aquest treball, que fou del 22,3%. De fet, reporten un cas d'edema cervical associat a l'ús de pesari, que va requerir la retirada del dispositiu sota anestèsia general. Es podria tractar d'un cas de contraccions uterines no diagnosticades amb prou celeritat. Durant el seguiment de les usuàries de pesari cervical és important consultar a les pacients sobre l'aparició de qualsevol símptoma, incloent especialment la presència de dolor o de dinàmica uterina, així com l'avaluació ecogràfica acurada de la LC, ja que la detecció precoç d'una APP i el seu tractament són crucials. Seria d'interès considerar l'establiment d'un programa de capaciació per la inserció del pesari cervical i pel seguiment d'aquestes pacients.

Posteriorment a la publicació del PECEP-Twins, nous estudis sobre l'ús del pesari en gestacions gemel·lars amb cèrvix curt han estat publicats.

El primer fou l'estudi de Fox i cols, que en una cohort retrospectiva compararen l'edat gestacional al part i els resultats perinatals de les pacients amb gestacions gemel·lars amb cèrvix <20 mm tractades amb Pg (63) amb els de les pacients tractades amb Pg i pesari cervical (21).

L'addició del pesari va comportar una disminució significativa de la taxa de PP <32 SA (4,8% vs 28,6%), un augment significatiu de l'interval entre la inclusió i el part (65.2 vs 52.1 dies), i una disminució significativa de la incidència de morbiditat neonatal severa (9.5% vs 34.9%). La suma de diferents teràpies és un camí interessant a explorar, diversos estudis randomitzats es troben actualment en marxa en diversos països en un intent de dilucidar si la conjugació de diferents teràpies pot millorar els resultats.

El 2018 es publicà el seguiment a tres anys dels nadons del ProTWIN Trial del grup holandès (*van't Hooft J et al., 2018*), que conclou que l'ús del pesari en el grup de gestacions gemel.lars amb LC inferior al percentil 25 va comportar una millora de la supervivència en el grup pesari respecte del grup control, sense afectacions en el neurodesenvolupament d'aquests nens, amb una millora significativa de la incidència acumulativa de mort o supervivència amb afectació en el neurodesenvolupament, del 29% en el grup control al 10% en el grup pesari.

Berghella i cols, el 2017, van publicar els resultats del seu estudi en bessons utilitzant el pesari de Bioteque (*Berghella V et al., 2017*). Igual que va passar amb el seu estudi en gestacions úniques i pesari, aquest estudi prospectiu randomitzat en gestacions gemel.lars asimptomàtiques i cèrvix curt (≤ 30 mm entre pesari i conducta expectant, també fou aturat abans de completar el reclutament preestablert, amb 46 pacients

incloses, i no va mostrar diferències ni en la taxa de PP <34 SA (39% al grup pesari vs 35% al grup control), ni en la taxa de resultats adversos perinatals.

El febrer de 2018, el grup vietnamita va presentar al 38è Annual Pregnancy Meeting a Dallas, Texas, EUA, els resultats del seu estudi prospectiu randomitzat, on 300 gestacions gemel·lars asimptomàtiques amb LC <38mm al segon trimestre foren randomitzades en dos grups, un al que se'ls inseria un pesari cervical, i l'altre on se'ls administraven 400 mg de Pg vaginal, fins a les 36 SA (*Dang VQ et al., 2018*). No es van demostrar diferències entre els dos grups, però sí en el subgrup amb LC inferior al percentil 25 (28 mm), en el que les pacients del grup pesari mostraren una taxa de PP <34 SA significativament inferior (20,4% vs. 44,4%), així com de les taxes de de PP <37 SA, de pes en néixer <2500g, d'admissió a UCI neonatal, de síndrome de distress respiratori, i de sepsi neonatal, i una mitjana de pes en néixer també significativament més gran.

En el cas de l'Estudi 2, cap dels estudis publicats anteriorment per la prevenció del PP en pacients després d'una APP havia donat resultats satisfactoris. En l'estudi randomitzat publicat més gran avaluant la utilitat de la Pg en la prevenció del PP <37 SA en pacients amb gestacions úniques que havien sofert una APP, el grup tractat amb Pg presentà una taxa de PP <37 SA significativament major que la del grup control (RR, 1.4; 95% CI, 1.04–1.88; $P = .03$) (*Martínez de Tejada B et al., 2015*). En

la taxa de PP espontani <37 SA no es van detectar diferències entre els grups (RR, 1.2; 95% CI, 0.93–1.05), ni en els resultats perinatals, així com tampoc en la durada de l'ingrés en l'episodi inicial o en els següents, o en la taxa de recurrència d'APP. En aquest estudi, però, a diferència del PECEP-Retard, incloïen les pacients durant les primeres 48h de tractament tocolític, fet que pot explicar l'elevada taxa de PP del grup control comparada amb la del nostre estudi (PP espontani <37 SA del 35,4% al grup control, i del 55% al grup Pg), si bé expliquen els autors que tant sols 9 d'aquestes pacients varen parir les primeres 48h de tractament, i, excloses aquestes, els resultats es mantingueren sense canvis. Una de les limitacions de l'estudi, segons els propis autors, és que els criteris d'inclusió foren amplis, és a dir, s'inclouéren dones amb episodis catalogats d'APP per dinàmica uterina i cèrvix inferior al percentil 10 segons edat gestacional (en el seu cas LC ≤ 30 mm fins les 31 SA i ≤ 25 mm a partir de les 32 SA), o bé amb dinàmica uterina i escurçament cervical progressiu, o dinàmica uterina i test de fFN positiu, o bé dilatació cervical ≤ 3 cm. També descriuen com a una limitació la mecànica emprada per valorar l'acompliment del tractament: fins un 25% de les pacients no varen retornar la medicació no utilitzada, i entre aquelles que ho féren, no hi hagué cap manera d'assegurar que l'havien utilitzat. En aquest aspecte, comparativament, el pesari cervical no depèn de l'acompliment de les pacients amb el tractament.

A diferència de l'estudi publicat per Martínez de Tejada i cols, l'estudi PROMISE, liderat pel grup de prevenció de la prematuritat de l'Hospital Clínic de Barcelona, es tracta d'un treball amb més similituds amb el PECEP Retard: gestants amb gestacions úniques que romangueren amb un cèrvix curt (en aquest cas ≤ 25 mm independentment de l'edat gestacional) després del tractament exitós d'un episodi d'APP, que a l'alta éren randomitzades entre dos grups: Pg o placebo (Palacio M et al., 2016). L'estudi va concloure's prematurament, amb el 75% del total de la mostra recollida, per motius de finançament. No es mostraren diferències significatives ni en la taxa de PP <37 SA, ni en la de PP <34 SA, ni en la readmissió per nova APP, ni en la de morbimortalitat neonatal, excepte en el cas de pacients amb LC ≤ 15 mm a la randomització, en el que les pacients tractades amb Pg presentaren una taxa de PP <37 SA significativament major (17 [47.2%] vs 8 [22.2%]), si bé tractant-se de tant pocs casos, els autors recomanen cautela en la interpretació d'aquests resultats.

En ambdós estudis es parla de l'ús de la Pg com a tocolisi de manteniment. És antic l'esforç de cercar una intervenció que mantingui la quiescència uterina en les pacients que presenten APP durant la gestació, atès el seu risc augmentat de PP, la freqüent, molesta i preocupant irritabilitat uterina que habitualment presenten, i l'elevada taxa de recidiva de la pròpia APP. Malgrat els esforços no s'ha pogut demostrar

que els tocolítics habituals, passades les primeres 48h, tinguin utilitat en el manteniment de la gestació més enllà d'una setmana. (Flenady V et al., 2014; Flenady V et al, 2014; Saccone G et al., 2015; Han S et al., 2013; Naik Gaunekar N et al., 2013; Papatsonis DN et al., 2013). És crucial fer aquesta diferenciació de la Pg respecte del pesari. El pesari en cap cas pot ésser una intervenció tocolítica. De fet, està contraindicat el seu ús en gestants que presenten dinàmica uterina, i si, una portadora de pesari cervical ingressa amb clínica de dinàmica uterina, si aquesta no respon al tractament tocolític amb celeritat, procedeix la retirada del dispositiu. Si més endavant s'assoleix novament la quiescència uterina, sempre es podrà col·locar novament un pesari, però cal evitar el risc de laceració cervical, que s'esdevindria en cas que progressés la dilatació sense haver-lo retirat, ja que, si bé amb l'esborrament cervical alguns pesaris es poden desprendre del cèrvix, d'altres, a causa de l'edema cervical habitual secundari a l'ús del pesari, no es desprendrien. S'han publicat diversos successos d'aquest tipus a la literatura en els grups que duen a terme estudis amb pesaris. Per la pròpia experiència al nostre centre, que el pesari no és un tocolític és l'aspecte relacionat amb el maneig del dispositiu més crucial i, alhora, el més difícil que els clínics interioritzin.

Recentment s'han publicat els resultats de l'APOSTEL VI Trial, del grup holandès, que valorava la utilitat del pesari cervical en la prevenció del PP en pacients amb gestacions simples i gemel·lars (si bé aquestes no participaven de l'estudi principal) amb cèrvix curt després d'una APP

(Hermans FJR et al. 2018). En aquest estudi seleccionaren gestacions úniques i gemel·lars que ingressaren a 7 hospitals holandesos sota diagnòstic d'APP amb, o bé LC <15 mm o bé LC 15-30 mm i test de fFN positiu. En les 72h següents a la finalització del tractament tocolític es plantejava la inclusió, i les pacients foren randomitzades en dos grups: pesari i conducta expectant. L'objectiu principal era la taxa de PP <37 SA, també avaluaren la taxa de PP <34 i 32SA, i la morbimortalitat perinatal, així com possibles efectes adversos materns. La taxa de PP <37 SA esperada i utilitzada pel càlcul de la mostra era del 40%. Es preveia randomitzar 200 gestacions úniques, però en un anàlisi intermig es va decidir aturar-lo per futilitat, atès que no s'apreciava possibilitat d'assolir resultats significatius, amb un total de 130 gestacions úniques incloses, i 36 de gemel·lars. No es van demostrar diferències entre els dos grups ni en l'objectiu primari ni en cap dels secundaris, incloent la readmissió per nova APP, però és remarcable una taxa molt elevada de PP <37 SA en el grup pesari, que fou del 48%, vs el 39% del grup control. Una diferència rellevant amb el disseny del nostre estudi és que en el nostre cas, a l'ingrés per APP, es realitzà una amniocentesi per descartar corioamnionitis subclínica, causant de fins un 30% de les APPs, i excloent, així, les gestants amb un major risc de part en l'episodi actual o en els dies següents. També és remarcable que reportaren una complicació greu en el grup pesari: una pacient va ingressar en treball de part sis dies després de la col·locació del pesari, es va retirar el

dispositiu, però posteriorment al part es va evidenciar una ruptura cervical que, malgrat la reconstrucció immediata, va requerir en un segon temps l'amputació del teixit necròtic cervical. Els autors reporten que, entre les usuàries de pesari, un 13% referiren dolor abdominal, un 40% augment de fluxe vaginal, un 6% sagnat vaginal i un 9% altres símptomes. D'aquestes, un 16% sol·licitaren la retirada del dispositiu per aquests símptomes (zero en el nostre estudi). No coneixem la freqüència d'aquests símptomes en el grup control, però crida l'atenció especialment la taxa de dolor abdominal, que les portadores de pesari del nostre estudi no van reportar, a no ser que fos en el context d'una nova APP. Els propis autors refereixen com una potencial limitació, al marge del reclutament incoplet, que aquests símptomes eventualment s'haguéssin atribuït a efectes secundaris habituals del pesari cervical, havent-los menystingut com a símptomes d'inici de part. Per altra banda, no s'especifica si el seguiment de les pacients es feia per personal especialitzat, o això tant sols succeïa en la inserció i retirada del dispositiu. Atenent els seus protocols, només es repetia el curs de tocolisi en cas que la recurrència fos anterior a les 32^o SA o bé passats 10 dies de l'anterior episodi. No s'especifiquen els criteris per la retirada del pesari, només que quedava a decisió de la llevadora o ginecòleg de la pacient en cas que consultés per simptomatologia associada, o en cas d'atènyer les 36^o SA, o bé de desencadenament del part. Cal remarcar que els professionals vinculats a l'estudi sí que gaudien d'experiència en l'ús del

pesari cervical, per la seva participació anterior i present en diversos estudis amb el pesari cervical i dones asimptomàtiques. El fet que un 13% de les pacients referíssin dolor abdominal, i que una pacient presentés complicacions severes per dilatació cervical amb el pesari in situ podria indicar que, en aquest estudi, no es va valorar prou que el pesari tan sols ha d'ésser utilitzat en dones asimptomàtiques. De fet, a les conclusions, els propis autors parlen que, en dones simptomàtiques, la col·locació el pesari podria tenir un efecte estimulador de l'activitat uterina, per manipulació del cèrvix durant una fase ja avançada d'activació i/o d'estimulació del part, i que això podria explicar els seus resultats. Això ens porta a concloure, i de fet és com ho descriuen ells, que no va ser utilitzat en dones asimptomàtiques després d'una APP, sinó en dones que no havien parit després de 48h de tocolisi, asimptomàtiques o no.

Recerca futura i continuïtat de la línia d'investigació

Malgrat que en un inici es va postular el pesari com un mètode d'utilització molt simple per la prevenció del PP, és possible que no ho sigui tant. El fet que hagin aparegut complicacions en algunes ocasions entre les pacients en diferents grups d'estudi, gairebé sempre relacionades amb laceracions cervicals per la no retirada del dispositiu en dones que presentaven dinàmica uterina, així com el sobretractament

amb antibiòtics del fluxe vaginal abundant secundari al seu ús en d'altres, fan pensar que cal un establiment clar de protocols en el seu ús, així com l'estandarització d'una formació específica pels professionals a càrrec de pacients portadores de pesari.

En aquesta línia de la necessitat de formació, i de la corba d'aprenentatge, el nostre grup de recerca està duent a terme un estudi prospectiu comparant la col·locació del pesari per un professional novell amb la d'un professional expert.

Altres línies de recerca relacionades amb el pesari cervical està actualment en desenvolupament al centre, per exemple, una comparant el cerclatge cervical i el pesari en casos d'incompetència cervical, i una altra investigant l'impacte de la inserció del pesari en la microbiota vaginal. Respecte de la microbiota també hi ha una línia d'investigació relacionada amb la microbiota vaginal i l'ús de suplementos amb probiòtics en les pacients que han presentat una APP.

És indubtable que el pesari cervical obre una nova finestra d'oportunitat en la prevenció del PP. Actualment està en fase d'inclusió de pacients l'estudi STOPPIT-2, iniciat el 2014 i liderat per la Dra. Jane Norman, de la Universitat d'Edimburg, autora del treball STOPPIT sobre Pg en gestacions gemel·lars. En aquest estudi s'aspira a randomitzar unes 500 gestacions gemel·lars asimptomàtiques amb cèrvix curt al segon trimestre, en més de 58 centres al Regne Unit, entre pesari cervical i

actitud expectant. S'analitzarà, com a objectius principals, la taxa de PP <34 SA i la morbiditat neonatal. Han seleccionat un punt de tall de la LC de 35mm, que correspon al percentil 30 de la seva població, però analitzaran també, i així queda establert al protocol publicat, els resultats del subgrup de pacients amb $LC \leq 25$ mm (*ClinicalTrials.gov* NCT02235181).

Fent una cerca a la pàgina web de *ClinicalTrials.gov* podem constatar que són diversos els estudis actualment en marxa arreu del món per mirar d'escatir la utilitat del pesari cervical en diferents situacions clíniques; en gemel.lars amb cèrvix curt, un grup brasiler està realitzant un estudi randomitzat de quatre branques: pesari, progesterona, pesari més progesterona o cap tractament. Un grup xinès ha finalitzat la inclusió i està pendent de la publicació dels resultats d'un estudi comparant la taxa de PP en dones amb gestacions tant úniques com gemel.lars que presentin cèrvix curt mitjançant Pg en òvuls vaginals o la inserció d'un pesari cervical alliberador de Pg. Diferents grups de Canadà, i EUA ténen estudis en fase d'inclusió de pacients estudiant l'efecte en la taxa de PP del pesari en combinació amb la Pg, i d'altres grups comparen ambdues estratègies, també en gestacions úniques i en gemel.lars. Hi ha un nou estudi en marxa a Nàpols, Itàlia, mitjançant pesari cervical després d'un episodi resolt d'APP, així com un a Washington, EUA, de Pg com a tocolisi de manteniment després d'una APP.

Resta, doncs, encara, un llarg camí a recórrer en la recerca per la prevenció secundària del PP. La descripció d'intervencions eficaces, com el pesari cervical, ens acosten a l'objectiu de la disminució de la prematuritat i les seves conseqüències. Amb una millor comprensió dels mecanismes fisiopatològics que condueixen a un PP i dels mecanismes d'acció de les diferents intervencions, podrem seleccionar millor quines pacients són tributàries d'una o altra estratègia, i millorar-ne així l'eficàcia. La investigació bàsica, que ens obre nous horitzons, com la referent a la microbiota vaginal i intraamniòtica, o la referent als exosomes, podrien contribuir a millorar la detecció de les pacients que presentaran un PP, que actualment encara és baixa, i oferir-nos la oportunitat d'intervenir en fases més precoces del procés i sobre un major nombre de pacients, que a dia d'avui encara no són identificades com a gestants en risc de presentar un PP. Pel que fa a les gestants que actualment identifiquem correctament com a pacients amb risc alt de PP, com ho són les dues poblacions objecte d'estudi en aquesta tesi doctoral, les estratègies descrites com eficaces en la disminució de la taxa de prematuritat, com el pesari cervical, amb una selecció més acurada de les pacients subsidiàries de rebre-les, podrien veure optimitzat i magnificat el seu impacte.

6a
PART

CONCLUSIONS

1. El pesari cervical d'Arabin pot ser considerat un eina assequible, segura i fiable per la prevenció de la prematuritat en determinades poblacions de gestants amb alt risc de part prematur i cèrvix curt.
2. El pesari cervical ha demostrat utilitat en la prevenció de la prematuritat precoç en la població de gestació gemel.lar, assintomàtica, amb cèrvix curt al segon trimestre.
3. També s'ha demostrat útil en la prevenció de la prematuritat tardana en les gestacions úniques que, després d'un episodi d'APP, romanen assintomàtiques i amb un cèrvix curt, però no la de la prematuritat precoç com era el nostre objectiu principal.
4. En aquest segon cas, addicionalment, l'ús del pesari ha comportat una disminució significativa de la taxa de RPMP i de la de reingrés per APP, fet que podria suposar un benefici encara més considerable en l'aspecte socio-laboral i familiar, així com una disminució de la despesa sanitària. No s'ha pogut demostrar aquesta reducció en el grup de gestacions gemel.lars.
5. En cap dels dos treballs s'han apreciat diferències entre els dos grups en la taxa de corioamnionitis posterior a la inclusió.

6. En l'Estudi 2 s'ha demostrat una significativa elongació cervical en el grup de pacients portadores de pesari, comparant-les amb les pacients del grup control.
7. La inserció d'un pesari cervical, en aquests dos estudis, no ha comportat l'aparició d'efectes adversos greus en les pacients participants.
8. La taxa d'infecció vaginal materna no s'ha vist augmentada en les portadores de pesari cervical, si bé el 100% d'aquestes pacients han presentat un augment de fluxe vaginal, blanc i inodor, per la resta assintomàtic.
9. La taxa d'adhesió al tractament ha estat òptima en aquests dos estudis, amb un grau de satisfacció i acceptació per part de les pacients molt elevat, superior al 89%.
10. Excepte pel que fa a la disminució significativa de la taxa de pes en néixer <2500 g en el cas de l'Estudi 1, no ha estat possible demostrar una millora significativa de la morbiditat i mortalitat neonatals mitjançant l'ús de pesari cervical en aquests dos estudis.
11. Nous estudis randomitzats incloent un nombre més gran de pacients són necessaris per a consolidar aquestes troballes i valorar-ne l'impacte en la morbimortalitat neonatal.

**7a
PART**

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. *The placenta harbors a unique microbiome*. *Sci Transl Med*. 2014;6(237):237ra65.

Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. *Cervical pessary for preventing preterm birth*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD007873. Review.

Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. *Cervical pessary for preventing preterm birth*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):CD007873. Review.

Adams Waldorf KM, Singh N, Mohan AR, Young RC, Ngo L, Das A, et al. *Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation: observations in pregnant women and nonhuman primates*. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(6):830.e1-830.e19.

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.

Alexander GR, Kogan M, Bader D, Carlo W, Allen M, Mor J. *US birth weight/gestational age-specific neonatal mortality: 1995-1997 rates for whites, hispanics, and blacks*. *Pediatrics*. 2003;111(1):e61-6.

Alfirevic Z, Owen J, Carreras Moratonas E, Sharp AN, Szychowski JM, Goya M. *Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(2):146-51.

Almario 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.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency.* Obstet Gynecol. 2014;123(2 Pt 1):372-9.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Practice Bulletins, Obstetrics; Society for Maternal-Fetal Medicine. *Practice Bulletin No. 169: Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies.* Obstet Gynecol. 2016;128(4):e131-46.

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

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, Alfirovic Z. *Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future.* Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42(4):390-9. Review.

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.

Ashwal E, Shinar S, Wertheimer A, Reina L, Miremberg H, Aviram A, et al. *Presentation to delivery interval in women with early preterm delivery presenting with preterm labor: the effect of gestational age.* J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;30(19):2356-2361.

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(4):695-700.

Behrman RE, Butler AS, Institute of Medicine, Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes: *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention.* The National Academies Press 2007.

Bennett TA, Kotelchuck M, Cox CE, Tucker MJ, Nadeau DA. *Pregnancy-associated hospitalizations in the United States in 1991 and 1992: a comprehensive view of maternal morbidity.* Am J Obstet Gynecol 1998;178:346-54.

Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. *Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery.* Cochrane Database Syst Rev. 2013;(1):CD007235. Review.

Berghella V, Bega G, Tolosa JE, Berghella M. *Ultrasound assessment of the cervix.* Clin Obstet Gynecol. 2003;46(4):947-62. Review.

Berghella V, Dugoff L, Ludmir J. Prevention of preterm birth with pessary in twins (PoPPT): a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(5):567-572.

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, 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, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol.* 2005;106(1):181-9. Review.

Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007;110(2 Pt 1):311-7.

Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(4):431-8. Review.

Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, Weiner S, Bolognese RJ, Wapner RJ. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(4):723-30.

Bernabeu A, Goya M, Martra M, Suy A, Pratcorona L, Merced C, Llubra E, Casellas M, Carreras E, Cabero L. Physical examination-indicated cerclage in

singleton and twin pregnancies: maternal-fetal outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(13):2109-13.

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

Birch L, English CA, O'Donoghue K, Barigye O, Fisk NM, Keer JT. *Accurate and robust quantification of circulating fetal and total DNA in maternal plasma from 5 to 41 weeks of gestation.* Clin Chem. 2005;51(2):312-20.

Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, 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(9832):2162-72.

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

Bogges 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.

Bolotskikh V, Borisova V. *Combined value of placental alpha microglobulin-1 detection and cervical length via transvaginal ultrasound in the diagnosis of preterm labor in symptomatic patients.* J Obstet Gynaecol Res. 2017;43(8):1263-1269.

Borna S, Sahabi N. *Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomised controlled trial.* Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2008;48(1):58-63.

Boyd HA, Poulsen G, Wohlfahrt J, Murray JC, Feenstra B, Melbye M. *Maternal contributions to preterm delivery*. Am J Epidemiol. 2009;170(11):1358-64.

Brizot ML, Hernandez W, Liao AW, Bittar RE, Francisco RP, Krebs VL, Zugaib M. *Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin gestations: a randomized placebo-controlled double-blind study*. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(1):82.e1-9.

Brubaker SG, Pessel C, Zork N, Gyamfi-Bannerman C, Ananth CV. *Vaginal progesterone in women with twin gestations complicated by short cervix: a retrospective cohort study*. BJOG. 2015;122(5):712-8.

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.

Bundhun PK, Soogund MZ, Huang F. *Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001-2016*. J Autoimmun. 2017;79:17-27. Review.

Campbell S. *Prevention of spontaneous preterm birth: universal cervical length assessment and vaginal progesterone in women with a short cervix: time for action!* Am J Obstet Gynecol. 2018;218(2):151-158.

Cantonwine DE, Zhang Z, Rosenblatt K, Goudy KS, Doss RC, Ezrin AM, et al. *Evaluation of proteomic biomarkers associated with circulating microparticles as an*

effective means to stratify the risk of spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(5):631.

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(5):549-54.*

Chaiworapongsa T, Romero R, Tarca A, Kusanovic JP, Mittal P, Kim SK, et al. *A subset of patients destined to develop spontaneous preterm labor has an abnormal angiogenic/anti-angiogenic profile in maternal plasma: evidence in support of pathophysiologic heterogeneity of preterm labor derived from a longitudinal study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009;22(12):1122-39.*

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

Challis JRG. *Mechanism of parturition and preterm labor. Obstet Gynecol Surv. 2000;55(10):650-60. Review.*

Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V. *Twins: prevalence, problems, and preterm births. Am J Obstet Gynecol 2010;203:305–15.*

Cobb CM, Kelly PJ, Williams KB, Babbar S, Angolkar M, Derman RJ. *The oral microbiome and adverse pregnancy outcomes. Int J Womens Health. 2017;9:551-559. Review.*

Cobo T, Vives I, Rodríguez-Trujillo A, Murillo C, Ángeles MA, Bosch J, Vergara A, et al. *Impact of microbial invasion of amniotic cavity and the type of microorganisms on short-term neonatal outcome in women with preterm labor and intact membranes. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017;96(5):570-579.*

Combs CA, Gravett M, Garite TJ, Hickok DE, Lapidus J, Porreco R, et al; ProteoGenix/Obstetrix Collaborative Research Network. *Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes*. Am J Obstet Gynecol. 2014;210(2):125.e1-125.e15.

Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. *Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis*. Am J Obstet Gynecol. 2018;219(1):10-25.

Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. *Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(2):128. Review.

Conde-Agudelo A, Romero R. *Cervicovaginal fetal fibronectin for the prediction of spontaneous preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and meta-analysis*. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010;23(12):1365-76. Review.

Conde-Agudelo A, Romero R. *Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests*. Am J Obstet Gynecol. 2014;211(6):583-95. Review.

Conde-Agudelo A, Rosas-Bermúdez A, Kafury-Goeta AC. *Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis*. JAMA. 2006;295(15):1809-23.

Contro E, Bernabini D, Farina A. *Cell-Free Fetal DNA for the Prediction of Pre-Eclampsia at the First and Second Trimesters: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Mol Diagn Ther. 2017;21(2):125-135.

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.

Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler DM. *AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes*. *Am J Perinatol*. 2005;22(6):317-20.

Crispi F, Domínguez C, Llurba E, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. *Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction*. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(1):201-7.

Crispi F, Llurba 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 R G. *Treatment of habitual abortion due to cervical incompetence*. *Lancet* 1959; 274(7094): 127.

D'Angelo D, Williams L, Morrow B, Cox S, Harris N, Harrison L, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Preconception and interconception health status of women who recently gave birth to a live-born infant--Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), United States, 26 reporting areas, 2004*. *MMWR Surveill Summ*. 2007;56(10):1-35.

da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. *Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study*. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(2):419-24.

Dang VY, Nguyen LK, He YTN, Vu KN, Phan MTN, Pham TD, Vuong LTN, Le TQ, Mol BW. *Cervical pessary versus vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in women with a twin pregnancy and a cervix <38 mm: a randomized controlled trial*. A Society for Maternal-Fetal Medicine, 38th Annual Meeting: The Pregnancy Meeting. Febrer, 2018, Dallas, EUA. Editat a Am J Obstet Gynecol. 2018;218(1),S603–S604.

Di Mascio D, Magro-Malosso ER, Saccone G, Marhefka GD, Berghella V. *Exercise during pregnancy in normal-weight women and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Obstet Gynecol. 2016;215(5):561-571.Review.

Di Renzo GC, Giardina I, Clerici G, Brillo E, Gerli S. *Progesterone in normal and pathological pregnancy*. Horm Mol Biol Clin Investig. 2016;27(1):35-48. Review.

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.

Dixon CL, Lai A, Palma C, Salomon C, Menon R. *Proteomic profile of amniotic exosomes in spontaneous preterm birth*.Am J Obstet Gynecol. 2018;604(Suppl Jan 2018):S360-S361.

Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. *Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth*. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(7):CD004947. Review.

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(4):241-8. Review.

Dos Santos F, Daru J, Rogozińska E, Cooper NAM. *Accuracy of fetal fibronectin for assessing preterm birth risk in asymptomatic pregnant women: a systematic review and meta-analysis.* Acta Obstet Gynecol Scand. 2018;97(6):657-667. Review.

Dugoff L, Berghella V, Sehdev H, Mackeen AD, Goetzl L, Ludmir J. *Prevention of preterm birth with pessary in singletons (PoPPS): randomized controlled trial.* Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;51(5):573-579.

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

El-refaie W, Abdelhafez MS, Badawy A. *Vaginal progesterone for prevention of preterm labor in asymptomatic twin pregnancies with sonographic short cervix: a randomized clinical trial of efficacy and safety.* Arch Gynecol Obstet. 2016;293(1):61-7.

Ellicour S, Tatem AJ, Guerra CA, Snow RW, ter Kuile FO. *Quantifying the number of pregnancies at risk of malaria in 2007: a demographic study.* PLoS Med. 2010;7(1):e1000221.

Elovitz MA, Saunders T, Ascher-Landsberg J, Phillippe M. *Effects of thrombin on myometrial contractions in vitro and in vivo.* Am J Obstet Gynecol. 2000;183(4):799-804.

Elovitz MA, Wang Z, Chien EK, Rychlik DF, Phillippe M. *A new model for inflammation-induced preterm birth: the role of platelet-activating factor and Toll-like receptor-4.* Am J Pathol. 2003;163(5):2103-11.

Engel SA, Erichsen HC, Savitz DA, Thorp J, Chanock SJ, Olshan AF. *Risk of spontaneous preterm birth is associated with common proinflammatory cytokine polymorphisms.* Epidemiology. 2005;16(4):469-77.

Esplin MS, Elovitz MA, Iams JD, Parker CB, Wapner RJ, Grobman WA et al. NuMoM2b Network. *Predictive Accuracy of Serial Transvaginal Cervical Lengths and Quantitative Vaginal Fetal Fibronectin Levels for Spontaneous Preterm Birth Among Nulliparous Women.* JAMA. 2017;317(10):1047-1056.

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

Fischer-Betz R, Specker C. *Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome.* Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017;31(3):397-414.Review.

Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DN. *Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labor.* Cochrane Database Syst Rev 2014;6: CD004452.

Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, et al. *Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor and birth.* Cochrane Database Syst Rev 2014;6:CD002255.

Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. *Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix.* N Engl J Med 2007;357:462–9.

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

Fox NS, Gupta S, Lam-Rachlin J, Rebarber A, Klauser CK, Saltzman DH. *Cervical Pessary and Vaginal Progesterone in Twin Pregnancies With a Short Cervix*. *Obstet Gynecol*. 2016;127(4):625-30.

Franca MS, Hamamoto TENK, Hatanaka AR, Mattar R, Moron AF. *The importance of learning curve in practice of cervical pessary*. A The Fetal Medicine Foundation, 14th World Congress in Fetal Medicine. Juny, 2015, Creta, Grècia.

Fuchs F, Bouyer J, Fernandez H, Gervaise A, Frydman R, Senat MV. *Ultrasound cervical length measurement for prediction of delivery before 32 weeks in women with emergency cerclage for cervical insufficiency*. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;110(3):245-8.

Fuchs F, Lefevre C, Senat MV, Fernandez H. *Accuracy of fetal fibronectin for the prediction of preterm birth in symptomatic twin pregnancies: a pilot study*. *Sci Rep*. 2018;8(1):2160.

Fuchs F, Senat MV. *Multiple gestations and preterm birth*. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):113-20. Review.

Fuchs I, Tsoi E, Henrich W, Dudenhausen JW, Nicolaides KH. *Sonographic measurement of cervical length in twin pregnancies in threatened preterm labor*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23(1):42-5.

Garcia-Simon R, Oros D, Gracia-Cólera D, Moreno E, Paules C, Cañizares S, Gascón E, Fabre E. *Cervix assessment for the management of labor induction: reliability of cervical length and Bishop score determined by residents*. *J ObstetGynaecol Res*. 2015;41(3):377-82.

Ghidini A, Salafia CM. *Gender differences of placental dysfunction in severe prematurity*. *BJOG*. 2005;112(2):140-4.

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

Gibson JL, Macara LM, Owen P, Young D, Macauley J, Mackenzie F. *Prediction of preterm delivery in twin pregnancy: a prospective, observational study of cervical length and fetal fibronectin testing.* Ultrasound Obstet Gynecol. 2004;23(6):561-6.

Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M, et al. *The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a cervical length classification system.* Am J Obstet Gynecol 2012;206:113-8.

Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen OM, Goepfert AR, Cliver SP, Hauth JC. *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(6):1533-7.

Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. *Epidemiology and causes of preterm birth.* Lancet. 2008;371(9606):75-84. Review.

Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL, et al. *The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network.* Am J Public Health. 1998;88(2):233-8.

Gomes V, Mesquita A, Capela C. *Autoimmune diseases and pregnancy: analysis of a series of cases.* BMC Res Notes. 2015;8:216. Review.

Gomez R, R Romero, M Mazor, F Ghezzi, C David, BH Yoon: *The role of infection in preterm labor and delivery*. In: Elder, MG, R Romero, and RF Lamont: *Preterm labor*. Churchill Livingstone, New York, NY 1997.

Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. *The fetal inflammatory response syndrome*. Am J Obstet Gynecol. 1998;179(1):194-202.

Gomez R, Romero R, Nien JK, Chaiworapongsa T, Medina L, Kim YM, et al. *A short cervix in women with preterm labor and intact membranes: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity*. Am J Obstet Gynecol. 2005;192:678–89.

Gonzalez N, Bige V, Kandoussi S, Graesslin O, Quereux C, Gabriel R. *[Ultrasonographic measurement of cervical length in twin pregnancies with preterm labor: comparison with singleton pregnancies]*. Gynecol Obstet Fertil. 2004;32(2):122-7.

González-González NL, Medina V, Jiménez A, Gómez Arias J, Ruano A, Perales A, et al. *Base de datos perinatales nacionales 2004*. Prog Obstet Ginecol. 2006;49:645-55

Goya M, Pratcorona 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(2):205-9.

Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, et al; *Pesario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) Trial Group*. *Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial*. Lancet. 2012;379(9828):1800-6.

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

Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM; GAPPS Review Group. *Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science.* BMC Pregnancy Childbirth. 2010;10 Suppl 1:S2.

Green NS, Damus K, Simpson JL, Iams J, Reece EA, Hobel CJ, et al; March Of Dimes Scientific Advisory Committee On Prematurity. *Research agenda for preterm birth: recommendations from the March of Dimes.* Am J Obstet Gynecol. 2005;193(3 Pt 1):626-35.

Grimes-Dennis J, Berghella V. *Cervical length and prediction of preterm delivery.* Curr Opin Obstet Gynecol. 2007;19(2):191-5. Review.

Grobman WA, Thom E, Spong CY, et al. *17-alpha hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in nulliparas with cervical length.* Am J Obstet Gynecol. 2012;207(5):390.e1-390.

Guyatt HL, Snow RW. *Impact of malaria during pregnancy on low birth weight in sub-Saharan Africa.* Clin Microbiol Rev. 2004;17(4):760-9, table of contents. Review.

Hackney DN, Glantz JC. *Vaginal bleeding in early pregnancy and preterm birth: systemic review and analysis of heterogeneity.* J Matern Fetal Neonatal Med. 2011;24(6):778-86. Review.

Han MN, O'Donnell BE, Maykin MM, Gonzalez JM, Tabsh K, Gaw SL. *The impact of cerclage in twin pregnancies on preterm birth rate before 32 weeks.* J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;1-9.

Han S, Crowther CA, Moore V. *Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labor*. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD000940.

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, et al. *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 S, Romero R, Hendler I, Gomez R, Khalek N, Espinoza J, et al. *A sonographic short cervix as the only clinical manifestation of intraamniotic infection*. *J Perinat Med* 2006;34:13–19.

Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al; 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(1):18-31.

Hayes DK, Fan AZ, Smith RA, Bombard JM. *Trends in selected chronic conditions and behavioral risk factors among women of reproductive age, behavioral risk factor surveillance system, 2001-2009*. *Prev Chronic Dis*. 2011;8(6):A120.

Heath VC, Daskalakis G, Zagaliki A, Carvalho M, Nicolaidis KH. *Cervicovaginal fibronectin and cervical length at 23 weeks of gestation: relative risk of early preterm delivery*. *BJOG*. 2000;107(10):1276-81.

Heath VC, Southall TR, Souka AP, Novakov A, Nicolaides KH. *Cervical length at 23 weeks of gestation: relation to demographic characteristics and previous obstetric history.* *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(5):304-11.

Heida KY, Velthuis BK, Oudijk MA, Reitsma JB, Bots ML, Franx A, van Dunné FM; Dutch Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after reproductive Disorders. *Cardiovascular disease risk in women with a history of spontaneous preterm delivery: A systematic review and meta-analysis.* *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(3):253-63.

Hemsworth EM, O'Reilly AM, Allen VM, Kuhle S, Brock JK; Knowledge Synthesis Group on Determinants of Preterm/LBW Births. *Association Between Factor V Leiden Mutation, Small for Gestational Age, and Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis.* *J Obstet Gynaecol Can.* 2016;38(10):897-908. Review.

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

Hermans FJR, Bruijn MMC, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Porath MM, et al. *Risk stratification with cervical length and fetal fibronectin in women with threatened preterm labor before 34 weeks and not delivering within 7 days.* *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(7):715-721.

Hermans FJR, Schuit E, Bekker MN, Woiski M, de Boer MA, Sueters M, Scheepers HCJ, Franssen MTM, Pajkrt E, Mol BWJ, Kok M. *Cervical Pessary After Arrested Preterm Labor: A Randomized Controlled Trial.* *Obstet Gynecol.* 2018 Aug 6.[Epub ahead of print]

Herrera CA, Stoerker J, Carlquist J, Stoddard GJ, Jackson M, Esplin S, Rose NC. *Cell-free DNA, inflammation, and the initiation of spontaneous term labor.* Am J Obstet Gynecol. 2017;217(5):583.e1-583.e8.

Hiersch L, Yogev Y, Domniz N, Meizner I, Bardin R, Melamed N. *The role of cervical length in women with threatened preterm labor: is it a valid predictor at any gestational age?* Am J Obstet Gynecol. 2014;211(5):532.

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.

Holst RM, Jacobsson B, Hagberg H, Wennerholm UB. *Cervical length in women in preterm labor with intact membranes: relationship to intra-amniotic inflammation/microbial invasion, cervical inflammation and preterm delivery.* Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;28(6):768-74.

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, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. *Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review.* BMJ. 2002;325(7359):301. Review.

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.

Hui SY, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TY. *Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial.* Am J Perinatol. 2013;30(4):283-8.

Hyman RW, Fukushima M, Jiang H, Fung E, Rand L, Johnson B, Vo KC, et al. *Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth.* Reprod Sci. 2014;21(1):32-40.

Iams JD, Berghella V. *Care for women with prior preterm birth.* Am J Obstet Gynecol 2010;203:89–100.

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

Iams JD, Johnson FF, Sonek J, Sachs L, Gebauer C, Samuels P. *Cervical competence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance.* Am J Obstet Gynecol 1995;172:1097–103; discussion 1104–6.

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.

Iheozor-Ejiofor Z, Middleton P, Esposito M, Glenny AM. *Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant women.* Cochrane Database Syst Rev. 2017;6:CD005297.

Iliodromiti Z, Antonakopoulos N, Sifakis S, Tsikouras P, Daniilidis A, Dafopoulos K, Botsis D, et al. *Endocrine, paracrine, and autocrine placental mediators in labor*. *Hormones (Athens)*. 2012;11(4):397-409.

Ion R, Bernal AL. *Smoking and Preterm Birth*. *Reprod Sci*. 2015;22(8):918-26.

Jafarzadeh L, Danesh A, Sadeghi M, Heybati F, Hashemzadeh M. *Analysis of relationship between Tumor Necrosis Factor Alpha Gene (G308A Polymorphism) with preterm labor*. *Int J Prev Med*. 2013;4(8):896-901.

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

Jané M, Vidal MJ, Tomás Z, Maresma M, Mayoral LK. Sub-direcció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Secretaria de Salut Pública. *Indicadors de salut perinatal a Catalunya. Any 2016. Informe complet*. 2017, Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Jobe AH. *Lung maturation: the survival miracle of very low birth weight infants*. *Pediatr Neonatol*. 2010;51(1):7-13. Review.

Jones G, Clark T, Bewley S. *The weak cervix: failing to keep the baby in or infection out?* *BJOG*. 1998; 105:1214–1215.

Jones G, Steketee RW, Black RE, Bhutta ZA, Morris SS; Bellagio Child Survival Study Group. *How many child deaths can we prevent this year?* *Lancet*. 2003;362(9377):65-71. Review.

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.

Kagan K, To M, Tsoi E, Nicolaides K. *Preterm birth: the value of sonographic measurement of cervical length.* BJOG 2006;113(Suppl. 3):52–56.

Kayentao K, Garner P, van Eijk AM, Naidoo I, Roper C, Mulokozi A, et al. *Intermittent preventive therapy for malaria during pregnancy using 2 vs 3 or more doses of sulfadoxine-pyrimethamine and risk of low birth weight in Africa: systematic review and meta-analysis.* JAMA. 2013;309(6):594-604. Review.

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(3):106-12.

Kim YM, Bujold E, Chaiworapongsa T, Gomez R, Yoon BH, Thaler HT, et al. *Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes.* Am J Obstet Gynecol. 2003;189(4):1063-9.

Kistka ZA, Palomar L, Lee KA, Boslaugh SE, Wangler MF, Cole FS, et al. *Racial disparity in the frequency of recurrence of preterm birth*. Am J Obstet Gynecol. 2007;196(2):131.e1-6.

Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. *Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery*. Am J Obstet Gynecol. 2008;198(4):357-66. Review.

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 K, Gregor H, Hirtenlehner-Ferber K, Stammler-Safar M, Witt A, Hanslik A, Husslein P, Krampfl E. *Prediction of spontaneous preterm delivery in twin pregnancies by cervical length at mid-gestation*. Twin Res Hum Genet. 2008;11(5):552-7.

Klein K, Rode L, Nicolaides KH, Krampfl-Bettelheim E, Tabor A; PREDICT Group. *Vaginal micronized progesterone and risk of preterm delivery in high-risk twin pregnancies: secondary analysis of a placebo-controlled randomized trial and meta-analysis*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;38(3):281-7.

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.

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.

Koullali B, van Kempen LEM, van Zijl MD, Naaktgeboren CA, Schuit E, Bekedam DJ et al. *A multi-centre, non-inferiority, randomised controlled trial to compare a cervical pessary with a cervical cerclage in the prevention of preterm delivery in*

women with short cervical length and a history of preterm birth - PC study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):215.

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

Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevaidi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, et al. *Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD012847. Review.

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.

Laughon SK, Albert PS, Leishear K, Mendola P. *The NICHD Consecutive Pregnancies Study: recurrent preterm delivery by subtype*. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(2):131.e1-8.

Lawn JE, Cousens S, Zupan J; Lancet Neonatal Survival Steering Team. *4 million neonatal deaths: when? Where? Why?* *Lancet*. 2005;365(9462):891-900.

Lawn JE, et al. *March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. World Health Organization. Geneva, 2012.

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*. BJOG. 1984;91:731-735.

Lee SE, Kim SC, Kim KH, Yoon MS, Eo WK, Kim A, Kim YO. *Detection of angiogenic factors in midtrimester amniotic fluid and the prediction of preterm birth*. Taiwan J Obstet Gynecol. 2016;55(4):539-44.

Lee SE, Park JS, Norwitz ER, Kim KW, Park HS, Jun JK. *Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes*. Obstet Gynecol. 2007;109(3):634-40.

Lee SE, Romero R, Park CW, Jun JK, Yoon BH. *The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency*. Am J Obstet Gynecol 2008;198: 633.

Lee SM, Lee J, Seong HS, Lee SE, Park JS, Romero R, Yoon BH. *The clinical significance of a positive Amnisure test in women with term labor with intact membranes*. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009;22(4):305-10.

Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. *Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia*. N Engl J Med. 2004;350(7):672-83.

Liem S, Schuit E, Hegeman M, Bais J, de Boer K, Bloemenkamp K, et al. *Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial*. Lancet. 2013;382(9901):1341-9.

Liem SM, van Baaren GJ, Delemarre FM, Evers IM, Kleiverda G, van Loon AJ, et al. *Economic analysis of use of pessary to prevent preterm birth in women with multiple pregnancy (ProTWIN trial)*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(3):338-45.

Liem SM, van de Mheen L, Bekedam DJ, van Pampus MG, Opmeer BC, Lim AC, Mol BW. *Cervical length measurement for the prediction of preterm birth in symptomatic women with a twin pregnancy: a systematic review and meta-analysis*. *Obstet Gynecol Int*. 2013;2013:125897.

Lim AC, Hegeman MA, Huis In 't Veld MA, Opmeer BC, Bruinse HW, Mol BW. *Cervical length measurement for the prediction of preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(1):10-7. Review.

Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, et al.; *Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF*. *Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000*. *Lancet*. 2012 Jun 9;379(9832):2151-61.

Lo YM, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AM, Hjelm NM. *Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma*. *Am J Hum Genet*. 1999 Jan;64(1):218-24.

Lockwood CJ, Kuczynski E. *Risk stratification and pathological mechanisms in preterm delivery*. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001, 15 Suppl 2:78-89.

Lockwood CJ, Kuczynski E. *Markers of risk for preterm delivery*. *J Perinat Med* 1999; 27:5.

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.

Loudon JA, Sooranna SR, Bennett PR, Johnson MR. *Mechanical stretch of human uterine smooth muscle cells increases IL-8 mRNA expression and peptide synthesis.* *Mol Hum Reprod* 2004, 10(12):895-899.

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.

Macones GA, Parry S, Elkousy M, Clothier B, Ural SH, Strauss JF 3rd. *Apolyorphism 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 Jun;190(6):1504-8; discussion 3A.

Maisonneuve E. *[Lifestyle recommendations for prevention of spontaneous preterm birth in asymptomatic pregnant women].* *J Gynecol Obstet Biol Reprod(Paris).* 2016 Dec;45(10):1231-1246.

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.

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.

Maradny EE, Kanayama N, Halim A, Maehara K, Terao T. *Stretching of fetal membranes increases the concentration of interleukin-8 and collagenase activity.* Am J Obstet Gynecol 1996, 174(3):843-849.

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.

Martinez de Tejada B, Karolinski A, Ocampo MC, Laterra C, Hösli I, Fernández D, Set al; 4P trial group. *Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial.* BJOG. 2015 Jan;122(1):80-91.

Mays JK, Figueroa R, Shah J, Khakoo H, Kaminsky S, Tejani N. *Amniocentesis for selection before rescue cerclage.* Obstet Gynecol. 2000 May;95(5):652-5.

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

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, 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.

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.

McPheeters ML, Miller WC, Hartmann KE, Savitz DA, Kaufman JS, Garrett JM, Thorp JM. *The epidemiology of threatened preterm labor: a prospective cohort study.* Am J Obstet Gynecol. 2005 Apr;192(4):1325-9.

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.

Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Prevention of recurrent preterm delivery by 17alpha-hydroxyprogesterone caproate.* N Engl J Med. 2003;348(24):2379-85.

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.

Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbek D. *Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHIGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis.* Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Jun 19. Review.

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.

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.

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.

Messerlian C, Platt RW, Ata B, Tan SL, Basso O. *Do the causes of infertility play a direct role in the aetiology of preterm birth?* *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015 Mar;29(2):101-12.

Metz TD, Stickrath EH. *Marijuana use in pregnancy and lactation: a review of the evidence*. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Dec;213(6):761-78.

Miller ES, Rajan PV, Grobman WA. *Outcomes after physical examination-indicated cerclage in twin gestations*. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Jul;211(1):46.

Moore KA, Simpson JA, Wiladphaingern J, Min AM, Pimanpanarak M, Paw MK, et al. *Influence of the number and timing of malaria episodes during pregnancy on prematurity and small-for-gestational-age in an area of low transmission*. *BMC Med*. 2017 Jun 21;15(1):117.

Morisaki N, Togoobaatar G, Vogel JP, Souza JP, Rowland Hogue CJ, Jayaratne K, Ota E, Mori R; WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. *Risk factors for spontaneous and provider-initiated preterm delivery in high and low Human Development Index countries: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health.* BJOG. 2014 Mar;121 Suppl 1:101-9.

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.* BJOG. 1993;100:516–523.

Naik Gaunekar N, Raman P, Bain E, Crowther CA. *Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labor.* Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD004071.

Navathe R, Saccone G, Villani M, Knapp J, Cruz Y, Boelig R, Roman A, Berghella V. *Decrease in the incidence of threatened preterm labor after implementation of transvaginal ultrasound cervical length universal screening.* J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;5:1-6.

Navathe R, Saccone G, Villani M, Knapp J, Cruz Y, Boelig R, Roman A, Berghella V. *Decrease in the incidence of threatened preterm labor after implementation of transvaginal ultrasound cervical length universal screening.* J Matern Fetal Neonatal Med. 2018; 5:1-6.

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.

Ness A. *Prevention of preterm birth based on short cervix: symptomatic women with preterm labor or premature prelabor rupture of membranes.* Semin Perinatol. 2009 Oct;33(5):343-51. Review.

Newcomer J. *Pessaries for the treatment of incompetent cervix and premature delivery.* Obstet Gynecol Surv. 2000 Jul;55(7):443-8. Review.

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.

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.

Ngo AD, Chen JS, Figtree G, Morris JM, Roberts CL. *Preterm birth and future risk of maternal cardiovascular disease - is the association independent of smoking during pregnancy?* BMC Pregnancy Childbirth. 2015;15:144.

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.

Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, de Paco Matallana C, Plasencia W, et al. *Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial.* Am J Obstet Gynecol. 2016;214(1):3.

Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A, et al. *A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth.* N Engl J Med. 2016;374(11):1044-52.

Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. *Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor.* J Perinat Med. 2015;43(4):395-402.

Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. *Evaluation of a novel placental alpha microglobulin-1 (PAMG-1) test to predict spontaneous preterm delivery.* J Perinat Med. 2014;42(4):473-7.

Nishimoto S, Fukuda D, Higashikuni Y, Tanaka K, Hirata Y, Murata C, et al. *Obesity-induced DNA released from adipocytes stimulates chronic adipose tissue inflammation and insulin resistance.* Sci Adv. 2016 Mar 25;2(3):e1501332.

Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, et al. *Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis.* Lancet. 2009 Jun 13;373(9680):2034-40.

Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al; OPPTIMUM study group. *Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial.* Lancet. 2016;387(10033):2106-2116.

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

Oliver-Williams C, Fleming M, Wood AM, Smith G. *Previous miscarriage and the subsequent risk of preterm birth in Scotland, 1980-2008: a historical cohort study.* BJOG. 2015 Oct;122(11):1525-34.

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

Orendi K, Klein K, Krampfl-Bettelheim E, Nuk M, Holzappel-Bauer M, Magnet E, et al. *SRY-specific cell free fetal DNA in maternal plasma in twin pregnancies throughout gestation.* Placenta. 2011 Aug;32(8):611-5.

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(12):5398-5407.

Palacio M, Caradeux J, Sánchez M, Cobo T, Figueras F, Coll O, Gratacós E, et al. *Uterine Cervical Length Measurement to Reduce Length of Stay in Patients Admitted for Threatened Preterm Labor: A Randomized Trial.* Fetal Diagn Ther. 2018;43(3):184-190.

Palacio M, Cobo T, Antolín E, Ramirez M, Cabrera F, Mozo de Rosales F, Bartha JL, et al.; PROMISE Collaborative Group. *Vaginal progesterone as maintenance treatment after an episode of preterm labour (PROMISE) study: a multicentre, double-blind, randomised, (PROMISE) study: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial.* BJOG. 2016;123(12):1990-1999.

Papatsonis DN, Flenady V, Liley HG. *Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labor*. Cochrane Database Syst Rev 2013;10: CD005938.

Papiernik E. *Prevention of preterm labour and delivery*. Baillieres Clin Obstet Gynaecol. 1993 Sep;7(3):499-521.

Parazzini F, Tozzi L, Bianchi S. *Pregnancy outcome and uterine fibroids*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016 Jul;34:74-84. Review.

Paules C, Pueyo V, Martí E, de Vilchez S, Burd I, Calvo P, Oros D. *Threatened preterm labor is a risk factor for impaired cognitive development in early childhood*. Am J Obstet Gynecol. 2017 Feb;216(2):157.e1-157.e7.

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.

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.

Phillippe M. *Cell-free fetal DNA--a trigger for parturition*. N Engl J Med. 2014 Jun 26;370(26):2534-6.

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.

Prince AL, Antony KM, Chu DM, Aagaard KM. *The microbiome, parturition, and timing of birth: more questions than answers.* J Reprod Immunol. 2014 Oct;104-105:12-9.

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

Purisch SE, DeFranco EA, Muglia LJ, Odibo AO, Stamilio DM. *Preterm birth in pregnancies complicated by major congenital malformations: a population-based study.* Am J Obstet Gynecol. 2008 Sep;199(3):287.e1-8.

Radeva-Petrova D, Kayentao K, ter Kuile FO, Sinclair D, Garner P. *Drugs for preventing malaria in pregnant women in endemic areas: any drug regimen versus placebo or no treatment.* Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 10; Review.

Rafael TJ, Berghella V, Alfirevic Z. *Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy.* Cochrane Database Syst Rev. 2014;10;(9):CD009166. Review.

Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. *Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development.* Pediatrics. 2006;118:1207-14.

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.

Ravi M, Beljorie M, El Masry K. *Evaluation of the quantitative fetal fibronectin test and PAMG-1 test for the prediction of spontaneous preterm birth in patients with*

signs and symptoms suggestive of preterm labor. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;1-6.

Rebarber A, Bender S, Silverstein M, Saltzman DH, Klausner CK, Fox NS. *Outcomes of emergency or physical examination-indicated cerclage in twin pregnancies compared to singleton pregnancies.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Feb;173:43-7.

Rode L, Klein K, Nicolaides KH, Krampfl-Bettelheim E, Tabor A; PREDICT Group. *Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone.* Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;38(3):272-80.

Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, Martinelli I, Perna A, Rey E, et al; Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. *Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications.* Blood. 2014 Feb;123(6):822-8. Review.

Rodríguez-Trujillo A, Cobo T, Vives I, Bosch J, Kacerovsky M, Posadas DE, Ángeles MA, et al. *Gestational age is more important for short-term neonatal outcome than microbial invasion of the amniotic cavity or intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes.* Acta Obstet Gynecol Scand. 2016 Aug;95(8):926-33.

Roman A, Rochelson B, Fox NS, Hoffman M, Berghella V, Patel V, Calluzzo I, Saccone G, Fleischer A. *Efficacy of ultrasound-indicated cerclage in twin pregnancies.* Am J Obstet Gynecol. 2015;212(6):788.e1-6.

Roman A, Rochelson B, Martinelli P, Saccone G, Harris K, Zork N, et al. *Cerclage in twin pregnancy with dilated cervix between 16 to 24 weeks of gestation: retrospective cohort study.* Am J Obstet Gynecol. 2016;215(1):98.e1-98.e11.

Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. *Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data.* Am J Obstet Gynecol. 2018;218(2):161-180. Review.

Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, et al. *Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data.* Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;49(3):303-314. Review.

Romero R, Dey SK, Fisher SJ. *Preterm labor: one syndrome, many causes.* Science. 2014 Aug 15;345(6198):760-5. Review.

Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. *The role of inflammation and infection in preterm birth.* Semin Reprod Med. 2007 Jan;25(1):21-39. Review.

Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongsa T, Mazor M: *The preterm parturition syndrome.* BJOG 2006, 113 Suppl 3:17-42.

Romero R, Gómez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. *The role of infection in preterm labour and delivery.* Paediatr Perinat Epidemiol. 2001;15 Suppl 2:41-56.

Romero R, Gonzalez R, Sepulveda W, Brandt F, Ramirez M, Sorokin Y, et al. *Infection and labor. VIII. Microbial invasion of the amniotic cavity in patients with*

suspected cervical incompetence: prevalence and clinical significance. Am J Obstet Gynecol. 1992;167(4 Pt 1):1086-91.

Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosh DW, Bieda J, Chaemsaihong P, et al. *The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term.* Microbiome. 2014 May 27;2:18.

Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosh DW, Nikita L, Galuppi M, et al. *The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women.* Microbiome. 2014 Feb 3;2(1):4.

Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Gotsch F, Dong Z, et al. *A Novel Molecular Microbiologic Technique for the Rapid Diagnosis of Microbial Invasion of the Amniotic Cavity and Intra-Amniotic Infection in Preterm Labor with Intact Membranes.* Am J Reprod Immunol. 2014 Apr; 71(4): 330–358.

Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Korzeniewski SJ, Chaemsaihong P, Gotsch F, et al. *Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes.* Am J Reprod Immunol. 2014 Nov;72(5):458-74.

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 Feb;206(2):124.e1-19. Review.

Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, et al. *Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic*

infection in women with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol. 1989 Sep;161(3):817-24. Review.

Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Gonzalez R, Diamond MP, et al. *A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol.* 1993 Oct;169(4):839-51.

Roos C, Schuit E, Scheepers HC, Bloemenkamp KW, Bolte AC, Duvekot HJ, et al; for APOSTEL-II Study Group. *Predictive Factors for Delivery within 7 Days after successful 48-Hour Treatment of Threatened Preterm Labor. AJP Rep.* 2015;5(2):e141-9.

Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY, et al; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. N Engl J Med.* 2007 Aug 2;357(5):454-61.

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

Rust OA, Atlas RO, Reed J, van Gaalen J, Balducci J. *Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage therapy may not help. Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1098-105.

Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, Dugoff L, Ludmir J, Pagani G, et al. *Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies with short cervical length: A systematic review and meta-analysis. J Ultrasound Med.* 2017;36(8):1535-1543. Review.

Saccone G, Maruotti GM, Giudicepietro A, Martinelli P; Italian Preterm Birth Prevention (IPP) Working Group. *Effect of Cervical Pessary on Spontaneous Preterm Birth in Women With Singleton Pregnancies and Short Cervical Length: A Randomized Clinical Trial.* JAMA. 2017;318(23):2317-2324.

Saccone G, Maruotti GM, Giudicepietro A, Martinelli P; Italian Preterm Birth Prevention (IPP) Working Group. *Effect of Cervical Pessary on Spontaneous Preterm Birth in Women With Singleton Pregnancies and Short Cervical Length: A Randomized Clinical Trial.* JAMA. 2017;318(23):2317-2324.

Saccone G, Perriera L, Berghella V. *Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: asystematic review and metaanalysis.* Am J Obstet Gynecol. 2016 May;214(5):572-91. Review.

Saccone G, Rust O, Althuisius S, Roman A, Berghella V. *Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data.* Acta Obstet Gynecol Scand. 2015;94(4):352-8.

Saccone G, Suhag A, Berghella V. *17-alpha Hydroxyprogesterone caproate for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials.* Am J Obstet Gynecol 2015;213:16-22.

Salafia CM, Ghidini A, López-Zeno JA, Pezzullo JC. *Uteroplacental pathology and maternal arterial mean blood pressure in spontaneous prematurity.* J Soc Gynecol Investig. 1998 Mar-Apr;5(2):68-71.

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.

Santos IS, Matijasevich A, Silveira MF, Scervical lengthowitz IK, Barros AJ, Victora CG et al. *Associated factors and consequences of late preterm births: results from the 2004 Pelotas birth cohort.* Paediatr Perinat Epidemiol. 2008;22:350-9.

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

Schreiber K, Hunt BJ. *Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome.* Semin Thromb Hemost. 2016 Oct;42(7):780-788. Review.

Schreiber K, Radin M, Sciascia S. *Current insights in obstetric antiphospholipid syndrome.* Curr Opin Obstet Gynecol. 2017;29(6):397-403. Review.

Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse DJ, Lim AC, Norman JE, et al. Global Obstetrics Network (GONet) collaboration. *Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis.* BJOG. 2015;122(1):27-37. Review.

SEGO. *Amenaza de parto pretérmino.* Protocolos Asistenciales en Obstetricia. ProSEGO. p5. Actualitzat maig 2014.

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 Oct;114(4):727-35.

Shapiro GD, Fraser WD, Frasch MG, Séguin JR. *Psychosocial stress in pregnancy and preterm birth: associations and mechanisms.* J Perinat Med. 2013 Nov;41(6):631-45.

Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. *Epidemiology of late and moderate preterm birth.* Semin Fetal Neonatal Med. 2012 Jun;17(3):120-5.

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

Shellhaas CS, Iams JD. *Ambulatory management of preterm labor.* Clin Obstet Gynecol 1998;41:491-502.

Shmueli A, Aviram A, Ben-Mayor Bashi T, Hadar E, Krissi H, Wiznitzer A, Yogev Y. *Risk factors for spontaneous preterm delivery after arrested episode of preterm labor.* J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(5):727-32.

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.

Simhan HN, Caritis SN. *Prevention of preterm delivery.* N Engl J Med. 2007 Aug 2;357(5):477-87. Review

Slattery MM, Morrison JJ. *Preterm delivery.* Lancet. 2002;9;360(9344):1489-97. Review.

Smill F, Vazquez JC. *Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy.* Cochrane Database Syst Rev. 2007; 18; 2(2). Review.

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

Smith LK, Draper ES, Manktelow BN, Dorling JS, Field DJ. *Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007 Jan;92(1):F11-4.

Smith R, Mesiano S, McGrath S: *Hormone trajectories leading to human birth*. Regul Pept 2002, 108(2-3):159-164.

Soares MJ, Chakraborty D, Kubota K, Renaud SJ, Rumi MA. *Adaptive mechanisms controlling uterine spiral artery remodeling during the establishment of pregnancy*. Int J Dev Biol. 2014;58(2-4):247-59.Review.

Son M, Grobman WA, Ayala NK, Miller ES. *A universal mid-trimester transvaginal cervical length screening program and its associated reduced preterm birth rate*. Am J Obstet Gynecol. 2016 Mar;214(3):365.

Son M, Miller ES. *Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin*. Semin Perinatol. 2017 Dec;41(8):445-451. Review

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.

Sooranna SR, Lee Y, Kim LU, Mohan AR, Bennett PR, Johnson MR. *Mechanical stretch activates type 2 cyclooxygenase via activator protein-1 transcription factor in human myometrial cells*. Mol Hum Reprod 2004, 10(2):109-113.

Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. *Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Jan;35(1):54-64.

Souka AP, Heath V, Flint S, Sevastopoulou I, Nicolaides KH. *Cervical length at 23 weeks in twins in predicting spontaneous preterm delivery*. *Obstet Gynecol*. 1999;94(3):450-4.

Souter V, Kauffman E, Marshall AJ, Katon JG. *Assessing the potential impact of extending antenatal steroids to the late preterm period*. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(4):461.e1-461.e7.

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

Spong CY. *Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth*. *Obstet Gynecol*. 2007;110(2 Pt 1):405-15. Review.

Staneva A, Bogossian F, Pritchard M, Wittkowski A. *The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review*. *Women Birth*. 2015 Sep;28(3):179-93.

Stock S, Norman J. *Preterm and term labour in multiple pregnancies*. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010 Dec;15(6):336-41. Review.

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.

Strauss JF 3rd, Romero R, Gomez-Lopez N, Haymond-Thornburg H, Modi BP, Teves ME, Pearson LN, York TP, Schenkein HA. *Spontaneous preterm birth: advances toward the discovery of genetic predisposition*. Am J Obstet Gynecol. 2018 Mar;218(3):294-314.e2.

Talati AN, Hackney DN, Mesiano S. *Pathophysiology of preterm labor with intact membranes*. Semin Perinatol. 2017 Nov;41(7):420-426. Review.

Tanir, H. M., Sener, T., Ylidiz, Z. *Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 for the prediction of preterm delivery in symptomatic cases with intact membranes*. J Obstet Gynaecol Res (2009) 35(1):66-72.

Terzidou V, Sooranna SR, Kim LU, Thornton S, Bennett PR, Johnson MR. *Mechanical stretch up-regulates the human oxytocin receptor in primary human uterine myocytes*. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90(1):237-246.

Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenaeer AG et al. *A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm*. Am J Obstet Gynecol. 2011;205:374.e1-9.

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

Thornton JG. *Maintenance tocolysis*. BJOG 2005;112(Suppl. 1):118– 21.

To MS, Alfirevic Z, Heath VC, et al., Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. *Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial*. Lancet 2004;363(9424):

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: 1360-5.

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.

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(4):362-7.

Tsoi E, Akmal S, Geerts L, Jeffery B, Nicolaides KH. *Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor.* Ultrasound Obstet Gynecol. 2006 Apr;27(4):368-72.

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.

Turkgeldi E, Yagmur H, Seyhan A, Urman B, Ata B. *Short and long term outcomes of children conceived with assisted reproductive technology.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Dec;207:129-136.

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.

van Boeckel SR, Davidson DJ, Norman JE, Stock SJ. *Cell-free fetal DNA and spontaneous preterm birth.* Reproduction. 2018 Feb;155(3):R137-R145. Review.

van Vliet EO, Askie LA, Mol BW, Oudijk MA. *Antiplatelet Agents and the Prevention of Spontaneous Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Obstet Gynecol*. 2017 Feb;129(2):327-336.

van't Hooft J, van der Lee JH, Opmeer BC, van Wassenaeer-Leemhuis AG, van Baar AL, Bekedam DJ, et al. *Pessary for prevention of preterm birth in twin pregnancy with short cervix: 3-year follow-up study*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(5):621-628.

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.

Vitsky M. *Simple treatment of the incompetent cervical os*. *Am J Obstet Gynecol*. 1961; 81:1194-1197. 21.

Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. *The global epidemiology of preterm birth*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*.2018.26. pii: S1521-6934(18)30079-8. Review.

Wadhwa PD, Culhane JF, Rauh V, Barve SS: *Stress and preterm birth: neuroendocrine, immune/inflammatory, and vascular mechanisms*. *Matern Child Health J*.2001.5(2):119-125.

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.

Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. *The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor.* *Obstet Gynecol.* 1992 Mar;79(3):351-7.

Wei S, Lai K, Yang Z, Zeng K. *Systemic lupus erythematosus and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies.* *Lupus.* 2017 May;26(6):563-571. Review.

WHO. *Preterm birth.* Fact sheets, 2018; Feb 19.

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.

Word RA, Li XH, Hnat M, Carrick K: *Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts.* *Semin Reprod Med* 2007, 25:69-79.

Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Jun JK, Gomez R, Choi JH, Syn HC. *Amniotic fluid interleukin-6: a sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of preterm placenta and prediction of perinatal morbidity.* *Am J ObstetGynecol.* 1995 Mar;172(3):960-70.

Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, Jun JK. *Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes.* *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1130–1136.

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

Zhuang H, Hong S, Zheng L, Zhang L, Zhuang X, Wei H, Yang Y. *Effects of cervical conisation on pregnancy outcome: a meta-analysis.* J Obstet Gynaecol. 2018 Jun 8:1-8.

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.

La prematuritat persisteix com la principal causa de morbimortalitat neonatal als països desenvolupats, complicant, en aquest entorn, entre un 5 i un 12% de totes les gestacions. En països amb índexs de desenvolupament baixos, la taxa de part prematur assoleix el 18%. Es calcula que cada any néixen al món de manera prematura quinze milions d'infants, i que la prematuritat és responsable directa del 35% de les defuncions en el període neonatal.

S'han descrit multitud de factors de risc pel part prematur, amb més o menys impacte a la taxa de prematuritat, que han permès identificar poblacions amb un risc especialment elevat: les pacients que anteriorment han presentat un part prematur ténen una taxa de prematuritat del 20-30%, les pacients amb gestacions múltiples presenten una taxa de prematuritat superior al 50%, i un 25-30% de les pacients que durant la gestació presenten episodis d'amenaça de part prematur donaràn a llum abans de les 37 setmanes.

L'existència d'un cèrvix curt és, actualment, el millor predictor de part prematur, tant en dones simptomàtiques com assintomàtiques, amb gestacions úniques o múltiples. Diferents estratègies de prevenció secundària de la prematuritat s'han postulat en dones assintomàtiques amb un cèrvix curt, entre elles el pesari cervical, que, en un estudi randomitzat publicat prèviament pel nostre grup, va demostrar, respecte del control habitual, una reducció de la taxa de prematuritat abans de les 34 setmanes del 27 al 6%, en una població de 380 gestacions úniques assintomàtiques amb longitud cervical disminuïda al segon trimestre.

Aquesta tesi doctoral, presentada com a compendi de publicacions, consta de dos estudis randomitzats valorant la utilitat del pesari cervical en la prevenció de la prematuritat en dues d'aquestes poblacions d'alt risc: gestacions gemel·lars assintomàtiques amb cèrvix curt al segon trimestre, i dones amb gestació única que restaren assintomàtiques i amb un cèrvix curt després de la inhibició d'un episodi d'amenaça de part prematur.