



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>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

TESI DOCTORAL

**SEGUIMENT DE GESTANTS PORTADORES DE PESARI CERVICAL
MITJANÇANT ECOGRAFIA 2D I 3D**

Autor:

Manel Mendoza Cobaleda

Directores:

Dra. Elena Carreras Moratonas

Doctora en Medicina i Cirurgia per la
Universitat Autònoma de Barcelona

Dra. Maria Goya Canino

Doctora en Medicina i Cirurgia per la
Universitat Autònoma de Barcelona

Tutor:

Prof. Lluís Cabero i Roura

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

DEPT. DE PEDIATRIA, OBSTETRÍCIA, GINECOLOGIA I MEDICINA PREVENTIVA

Facultat de Medicina - Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2019

1. AUTORITZACIÓ DEL TUTOR I DIRECTORES DE TESI

El Prof. Lluís Cabero i Roura, la Dra. María Goya Canino i la Dra. Elena Carreras Moratonas

CERTIFIQUEN:

Que la tesi titulada “Seguiment de gestants portadores de pesari cervical mitjançant ecografia 2D i 3D” és apta per a ésser defensada davant del Tribunal avaluador, per a optar al grau de doctor en Medicina i Cirurgia.

**Dra. Elena Carreras
Moratonas**

Co-directora de tesi

**Dra. María Goya
Canino**

Co-directora de tesi

**Prof. Lluís Cabero i
Roura**

Tutor de tesi

Doctorand, Manel Mendoza Cobaleda

A Barcelona, 10 de gener de 2019

2. AGRAÏMENTS

A totes aquelles gestants que van participar voluntàriament en els estudis necessaris per al desenvolupament d'aquesta tesi doctoral. Sense la seva col·laboració desinteressada i la confiança dipositada en l'equip assistencial aquest treball no hauria estat possible. Esperem que els resultats permetin millorar les estratègies de prevenció de part prematur en el futur, ja que exactament això és el que dóna sentit als projectes d'investigació realitzats.

A tots els companys i companyes de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron que col·laboren diàriament en els múltiples projectes de recerca que es duen a terme simultàniament amb l'esforç afegit que això suposa en la seva tasca assistencial diària. En especial m'agradaria fer referència a les companyes del servei d'ecografia obstètrica, la Dra. Teresa Higuera, la Inés Calero i la Mayte avilés, on recau gran part del reclutament de participants en els diversos estudis d'obstetrícia. Sense la vostra col·laboració molts dels estudis no es podrien dur a terme.

A Vall d'Hebron hi vaig estudiar la carrera universitària i més tard hi vaig començar la meva formació com a especialista, on he tingut la oportunitat d'aprendre de grans professionals. El període de la residència suposa moltes hores de feina i molt d'esforç per part dels residents. Recordo moments durs i difícils de gestionar quan feia pocs anys que l'adolescència havia quedat enrere i tot just comences a assimilar la maduresa emocional que comporta l'entrada a l'edat adulta jove. Afortunadament mai estàs sol en aquest procés i jo vaig tenir el gran privilegi de coincidir amb vint-i-set residents molt diversos però de gran qualitat humana. En concret voldria mencionar els meus coR, companys excepcionals que han fet l'experiència una de les més importants i enriquidores de la meua vida: Andrea Gascón, Andrés Lopera, Cristina Zarzoso, Itziar García, Juan Carlos Morales y Lucía Berlanga.

A la Dra. Elena Carreras per ser co-directora de la tesi actual, per confiar en les meves possibilitats i haver-me ofert, des del tercer any de residència, la possibilitat de formar part de l'equip d'obstetrícia de Vall d'Hebron. Sóc conscient que part de l'elecció de la Dra. Carreras va ser fruit de la informació i les opinions rebudes de les companyes que havien pogut veure la meua evolució mes de prop durant la residència. En aquest sentit voldria agrair en especial a la Dra. Anna Suy, la Dra. M. Ángeles Sanchez i la Sílvia Arévalo que des del principi van mostrar confiança en mi i van donar-me el recolzament necessari per a impulsar la meua trajectòria.

A la Dra. Maria Goya per acollir-me en el seu equip de recerca de prevenció de part prematur, per on han passat molts companys i on hi vaig poder participar més d'un any després d'acabar la residència. Durant aquest període vaig poder gaudir d'una persona íntegra i disciplinada de qui vaig aprendre el rigor i la metodologia necessaris per a poder dur a terme recerca de qualitat. Això va conduir a que el meu projecte de recerca per a la tesi doctoral tractés sobre prematuritat i que ella es convertís en la co-directora d'aquesta tesi.

A la Dra. Nerea Maíz per l'ajuda en anàlisi dels resultats i la Irene Ribera, la Itziar Garcia i la Dra. Carlota Rodó que van col·laborar en el reclutament de participants.

A la Dra. Elisa Llurba de qui he après infinitat de coses i qui ha estat un referent en la meva pràctica assistencial i investigadora durant gairebé dos anys que vam poder compartir a la unitat d'insuficiència placentària.

Al Professor Lluís Cabero pel compromís amb els projectes d'investigació referents al pesari cervical i per l'aportació de les seves valuoses consideracions i consells constructius que sens dubte han enriquit el resultat final del treball actual.

A l'Eugènia Garcia, la Paz Garcia i l'Ivan Hurtado per acompanyar-me diàriament a les trinxeres, fent del lloc de treball una segona llar.

I evidentment, a la meva família que m'ha acompanyat en tot el procés, no només professional, sinó personal i que sense ells i els valors que d'ells he adquirit no seria la persona que sóc en l'actualitat.

Per acabar no m'agradaria deixar escapar l'oportunitat de reivindicar el dificultós context en el que ens trobem els joves metges investigadors que hem de lidiar amb contractes precaris durant anys, amb els quals ens veiem obligats a treballar en diversos centres, invertint molt d'esforç i hores del nostre temps fora de l'horari laboral, per poder conciliar l'activitat assistencial i la recerca. En aquest sentit vull transmetre el meu suport a tots aquells que es troben en aquesta situació i destacar que el metge investigador no es pot nodrir exclusivament de la seva voluntat incansable i que calen canvis estructurals per garantir la coexistència de l'activitat assistencial i de la recerca en centres d'alt nivell.

Manel Mendoza Cobaleta

Barcelona, 10 de gener de 2019

“El pessimista es queixa del vent; l’optimista espera el canvi;
el realista ajusta les veles.”

– William Arthur Ward (1921-1994)

Escriptor

ÍNDEX

AGRAÏMENTS

ÍNDEX

SIGLES I ABREVIACIONS	19
1. INTRODUCCIÓ	25
2. PART PRETERME	31
2.1 Concepte i epidemiologia	31
2.2 Classificació	34
2.3 Etiopatogènia	35
2.3.1 Activació de l'eix hipotàlem-hipofisari-adrenal	37
2.3.2 Inflamació i infecció	38
2.3.3 Hemorràgia decidual	43
2.3.4 Distensió uterina patològica	44
2.4 Factors de risc de part prematur	45
2.4.1 Factors reproductius	46
2.4.2 Gestacions múltiples	49
2.4.3 Metrorràgia	49
2.4.5 Factors genètics	49
2.4.6 Característiques sociodemogràfiques	50
2.4.7 Estil de vida	53
2.4.8 Factors cervicals i uterins	57
2.4.9 Malalties maternes cròniques	61
2.4.10 Altres factors	63

3. AVALUACIÓ DEL RISC DE PART PREMATUR	67
3.1 Sistemes d'avaluació del risc de PP	67
3.2 Ecografia cervical 2D	69
3.2.1 Longitud cervical	69
3.2.2 Angle cervicouterí anterior	74
3.2.3 Angle cervicouterí posterior	76
3.2.4 Índex de consistència cervical	77
3.2.5 Índex de consistència de longitud cervical	79
3.3 Ecografia cervical 3D	80
3.4 Avaluació de la vascularització cervical	82
3.5 Ressonància magnètica	88
3.6 Biomarcadors	91
3.7 Altres mètodes	94
4. PREVENCIÓ DEL PART PREMATUR	101
4.1 Prevenció primària	101
4.2 Prevenció secundària	102
4.2.1 Tractament de la bacteriúria asimptomàtica	103
4.2.2 Malaltia periodontal	103
4.2.3 Vaginosi bacteriana	103
4.2.4 Cerclatge cervical	104
4.2.5 Progesterona	105
4.2.6 Pesari cervical	107
4.2.7 Individualització tractament preventiu de prematuritat	117
4.3 Prevenció terciària	118

5. AMENANÇA DE PART PREMATUR	123
10.1 Concepte	123
10.2 Tractament	125
10.2.1 Avaluació inicial	125
10.2.2 Repòs i hidratació	126
10.2.3 Tractaments tocolítics	126
10.2.4 Tractament antibiòtic	128
10.3 Conducta després d'un episodi d'APP	129
10.3.1 Repòs i hospitalització	129
10.3.2 Pesari	129
10.3.3 Progesterona	131
10.3.4 Cerclatge	131
6. HIPÒTESI	137
7. OBJETIUS	141
8. METODOLOGIA	145
8.1 Pacients	145
8.2 Disseny de l'estudi	146
8.3 Equipament	147
8.4 Cronologia	148
8.5 Anàlisi de les imatges	149
8.6 Estudi estadístic	150
8.6.1 Variables a estudi.....	150
8.6.2 Variables resultat.....	152

8.6.3 Estadística descriptiva.....	153
8.6.4 Estadística analítica.....	154
8.7 Aspectes ètics.....	154
8.8 Pressupost i finançament	155
9. RESULTATS	159
9.1 Modificacions cervicals produïdes pel pesari	159
9.2 Evolució de les variables en les dues cohorts	165
9.3 Predicció de part prematur i esdeveniments adversos	166
10. DISCUSSIÓ	185
10.1 Resultats principals.....	185
10.1.1 Mecanismes d'acció del pesari	186
10.1.2 Predicció de PP i APO.....	191
10.1.3 Correcta col·locació del pesari cervical.....	194
10.2 Punts forts i limitacions	195
10.2.1 Punts forts.....	195
10.2.2 Limitacions	196
11. CONCLUSIONS	203
12. BIBLIOGRAFIA.....	209
13. ANNEXOS.....	243

SIGLES I ABREVIACIONS

ACTH	Hormona adrenocorticoidea hipofisària
APP	Amenaça de Part Prematur
AUC	Àrea sota la corba
A-UCA	Angle cervicouterí anterior
CCI	Índex de consistència cervical (cervical consistency index)
CLCI	Índex de consistència de longitud cervical (cervical length consistency index)
CIR	Creixement intrauterí retardat
CRH	Hormona alliberadora de corticotropina
DHEA	Dehidroepiandrostediona
DPPNI	Despreniment de placenta normalment inserida
E	Especificitat
Es	Estrògens
EUA	Estats Units d'Amèrica
ffN	Fibronectina Fetal
FI	Índex de flux (Flow index)
HHA	Hipotàlem-Hipofissari-Adrenal
IL	Interleuquina
INE	Institut Nacional d' Estadística
IMC	Índex de massa corporal
ISA	Angle intersegmentari
IV	Índex vasculars

LC	Longitud cervical
MG	Escala de grisos
MIAC	Invasió microbiològica de la cavitat amniòtica
MMPs	Metal·loproteïnases 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
phIGFBP-1	Proteïna fosforil·lada d'unió al factor de creixement similar a la insulina de tipus 1
PP	Part prematur
P-UCA	Angle cervicouterí posterior
RMN	Ressonància magnètica nuclear
RR	Risc relatiu
RPM-P	Ruptura prematura de membranes preterme
S	Sensibilitat
SA	Setmanes d'amenorrea
UCA	Angles cervicouterins
UCI	Unitat de cures intensives
UE	Unió Europea

V	Volum cervical
VFI	Índex de vascularització-flux (Vascularisation-Flow index)
VI	Índex de vascularització (Vascularisation index)
VOCAL	Anàlisi virtual d'òrgans assistit per ordinador (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis)
VPN	Valor predictiu negatiu
VPP	Valor predictiu positiu
vs	<i>Versus</i>
2D	Dues dimensions
3D	Tres dimensions

1

INTRODUCCIÓ

INTRODUCCIÓ

La prematuritat és la principal causa de morbimortalitat neonatal a nivell mundial(1) i la seva incidència ha augmentat en els últims anys (2) tot i disposar de millors eines per a la detecció precoç de pacients de major risc (p. ex. longitud cervical ecogràfica i el test de fibronectina fetal) i el desenvolupament de noves eines terapèutiques útils en els diferents escenaris clínics (p. ex. el pesari cervical i la nifedipina en xarop). Dues circumstàncies que han contribuït a aquest increment són les gestacions múltiples, com a conseqüència de les teràpies de reproducció assistida i l'augment de l'edat materna en la primera gestació, principalment a la Unió Europea i als Estats Units d'Amèrica (3).

Els importants avenços en neonatologia han suposat un increment de la supervivència dels nadons nascuts preterme però el gran repte en el que ens trobem els professionals és en trobar el mètode més adequat per a cada escenari concret. En aquest sentit la medicina personalitzada avança imparablement en tots els camps de la medicina i per suposat, també en la prevenció del part prematur. Per aquesta raó resulta crucial comprendre els mecanismes d'acció pels quals, els diferents tractaments disponibles per a la prevenció del part prematur, aconseguen exercir el seu efecte. La progesterona i el cerclatge han estat àmpliament estudiats i els seus mecanismes d'acció són àmpliament acceptats en la comunitat científica. Pel contrari, el pesari cervical segueix envoltat de

suspicàcies entorn la seva efectivitat i aquest fet s'alimenta de la falta de coneixement en detall de com exerceix el seu efecte a nivell del cèrvix uterí.

Una cosa és ben sabuda en medicina i és que el mateix tractament no resulta igual d'efectiu en qualsevol circumstància o persona que l'utilitza. És per aquesta raó que conèixer amb precisió quins efectes concrets sobre el cèrvix té el pesari cervical pot ajudar a la comunitat científica a seleccionar les pacients més adequades per a aquest tractament i descartar aquelles en les quals el pesari no sigui l'abordatge més adequat.

En aquesta tesi doctoral es mostraran els coneixements referents a l'epidemiologia, factors de risc, prevenció i tractament del part prematur. Posteriorment, presentarem el nostre projecte d'investigació dirigit a intentar desxifrar els mecanismes d'acció del pesari a través de l'anàlisi, mitjançant l'ecografia transvaginal, de les modificacions exercides per aquest en el cèrvix uterí de les gestants. Posteriorment intentarem identificar quins dels efectes pot ser útil en la predicció de part prematur o d'esdeveniments adversos fetals. Finalment discutirem els resultats obtinguts i com aquests resultats poden influenciar la pràctica clínica o la futura recerca relacionada amb el pesari cervical per a la prevenció del part prematur.



2 PART PRETERME

2. PART PRETERME

2.1 Concepte i epidemiologia

El part prematur es pot classificar de diferents maneres però la més utilitzada és la que es fa en relació a l'edat gestacional en el moment del part. Així doncs, segons la OMS, es defineix com a part prematur (PP) tot aquell que tingui lloc abans de les 37 setmanes d'amenorrea (SA) o 259 dies d'amenorrea comptant des del primer dia de la última menstruació. Dins de la categoria de PP podem diferenciar diferents rangs en funció a l'edat gestacional. D'aquesta manera, els nascuts entre les 32 i les 37 setmanes es consideren prematurs moderats o tardans, els nascuts entre les 28 i les 32 SA són els prematurs importants i els nascuts abans de les 28 SA són els prematurs extrems (2).

La incidència de part prematur en el món oscil·la entre el 5% i el 18%. Aquesta taxa es troba molt lligada al desenvolupament econòmic de les regions estudiades i les regions més desfavorides tenen incidències de part prematur més elevades que en països amb millor status econòmic (*figura 1*). Per aquest motiu, el 60% de parts prematurs al món tenen lloc a Àfrica i Àsia meridional(2). Segons l'Institut Nacional d'Estadística (INE) la incidència de part prematur a Espanya el 2013 es trobava al voltant del 6.41% i a Catalunya el 2017 era de 6.81%.

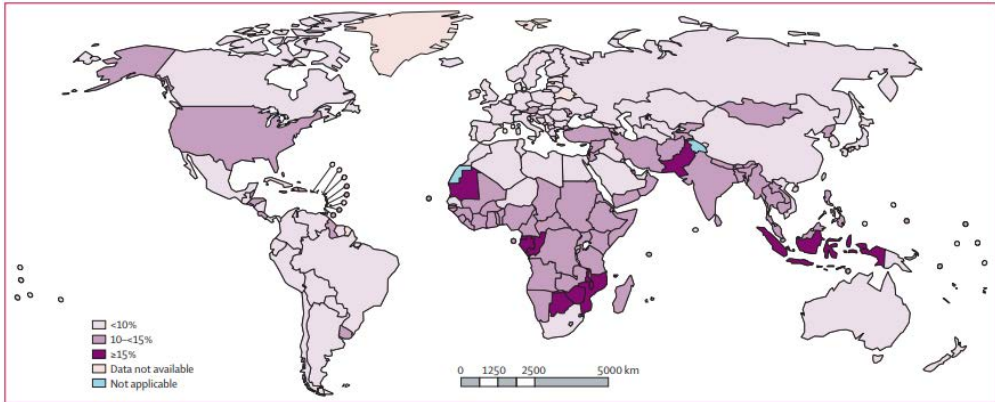


Figura 3. Taxa de part prematur per països, dades de 2010. Blencowe H, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*, 2012.

Les diferències socioeconòmiques entre regions no només influeixen en la incidència de part prematur, sinó també en el pronòstic del noutat prematur. Per aquest motiu, menys d'un 10% dels prematurs extrems nascuts a països amb ingressos baixos sobreviuen als primers dies de vida, a diferència del més de 90% que sobreviuen en països amb rentes altes. En global, la prematuritat és la causa directa del 35% de la mortalitat neonatal i la segona causa de mortalitat per sota dels 5 anys de vida (4). Addicionalment, hem de tenir en compte que entre aquells que sobreviuen al període neonatal, la prematuritat pot comportar conseqüències a la salut del nadó de forma immediata o de forma més tardana (*Taula 1*) fins a arribar a tenir conseqüències en la salut durant l'edat adulta (5).

Taula 1. Complicacions a llarg termini després d'un part prematur. Traducció de Lawn JE, et al. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. World Health Organization. Geneva, 2012.

Complicacions a llarg termini		Exemples:	Freqüència en els supervivents:
Efectes físics	Dèficit visual	<ul style="list-style-type: none"> • Ceguesa o miopia magna secundària a retinopatia de la prematuritat • Gran hipermetropia 	25% dels prematurs extrems i en prematurs moderats amb oxigenoteràpia poc monitoritzada
	Dèficit auditiu		5-10% dels prematurs extrems
	Malaltia pulmonar crònica de la prematuritat	<ul style="list-style-type: none"> • Des de tolerància als esforços reduïda fins a requeriment d'oxigen domiciliari 	Fins un 40% dels prematurs extrems
	Malaltia cardiovascular a llarg termini i malalties no transmissibles	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensió arterial • Funció pulmonar disminuïda • Asma bronquial • Creixement reduït a la infantesa i sobrepès a l'adolescència 	Encara pendent de quantificació
Neurodesenvolupament i comportament	Desordres lleus de les funcions executores	<ul style="list-style-type: none"> • Dificultats de l'aprenentatge, dislèxia, assoliment acadèmic disminuït 	
	Retard moderat-sever del desenvolupament global	<ul style="list-style-type: none"> • Dèficit cognitiu moderat-sever • Dèficit motor • Paràlisi cerebral 	Segons l'edat gestacional Depenent de la qualitat assistencial
	Seqüeles psiquiàtriques o 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 sanitaris 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 socioeconòmic

2.2 Classificació

Com s'ha esmentat anteriorment, la classificació més freqüentment utilitzada és segons l'edat gestacional al part. Una altra forma de classificar la severitat de la prematuritat proposada per la OMS és a partir del pes al naixement de la següent manera: Baix pes (<2.500 g), molt baix pes (<1.500 g) i pes extremadament baix (<1.000 g). A banda de les classificacions del part prematur segons el desenllaç, el part prematur es pot classificar en base a la causa que el produeix. Quan no hi ha una causa identificable es diu que el PP és espontani; aquesta és la situació més freqüent, essent la causa del 60-70% dels PP. El 30-40% restant es deu a iatrogènia secundària a condicions maternes i/o fetals (*Figura 2*). La preeclàmpsia és la causa principal de finalització precoç de la gestació en el món (6,7).

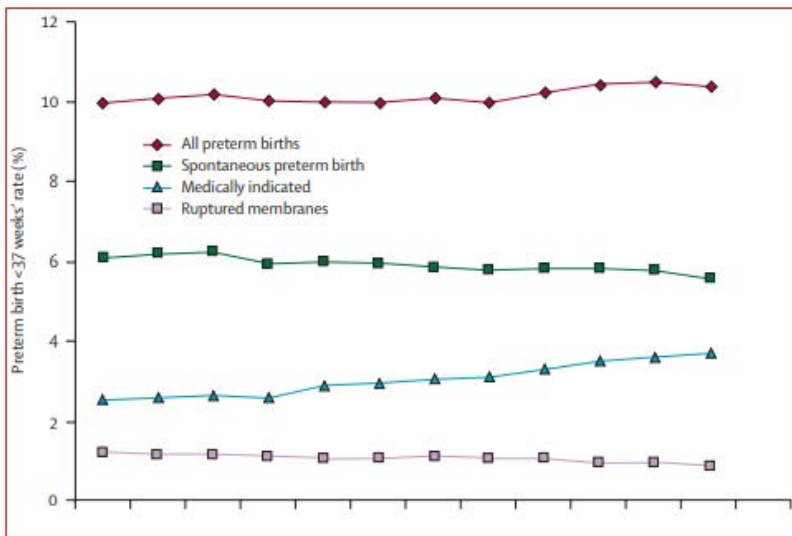


Figura 2. Taxa de part prematur segons causa. Goldenberg, R. L., et al. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet, 2008.

2.3 Etiopatogènia

Les causes del part prematur són complexes i l'estímul concret que condiciona l'inici del treball de part segueix essent desconegut (6). Nogensmenys, es coneixen diversos factors de risc que comporten un risc augmentat de part prematur (Taula 2), aquests poden ser d'origen socioeconòmic, matern, fetal, placentari, uterí o una combinació d'ells (8). Per aquest motiu, actualment s'accepta que PP es tracta del desenllaç d'un síndrome multifactorial en el qual, en moltes ocasions, resulta difícil establir un únic desencadenant, ja que tots ells conflueixen en l'activació del treball de part (9) com es pot veure en la *Figura 3*. L'activació del treball de part, a causa d'aquests factors desencadenants, es duu a terme a través de l'activació d'una o més de les quatre vies que detallarem a continuació.



Figura 3. Processos implicats en el síndrome del part prematur. Adaptació de Gotsch, F., et al. The preterm parturition syndrome and its implications for understanding the biology, risk assessment, diagnosis, treatment and prevention of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2009.

Taula 2. Factors de risc de part prematur. Adaptació de Slattery, M.M. i Morrison, J.J. Preterm delivery. Review. Lancet, 2002.

Origen del factor de risc	Factors de risc de part prematur
Socioeconòmic	<ul style="list-style-type: none"> • No tenir parella estable • Baix nivell socioeconòmic • Situacions socials adverses (acomiadaments, separació, defunció, etc.) • Feines amb alt requeriment físic o en bipedestació • Nutrició deficient
Matern	<ul style="list-style-type: none"> • Infecció materna: Pielonefritis, apendicitis, pneumònia, malaltia periodontal • Infeccions de transmissió sexual • Bacteriúria asimptomàtica • Ansietat i depressió • Anèmia (hemoglobina <10 mg/dL) • Consum de tòxics • Raça negra • Edat materna <18 o >40 anys
Fetals	<ul style="list-style-type: none"> • Malformació fetal • Creixement intrauterí retardat
Placentaris	<ul style="list-style-type: none"> • Placenta prèvia • Despreniment de placenta normalment inserida
Uterins	<ul style="list-style-type: none"> • Escurçament cervical excessiu i precoç • Cirurgia uterina o cervical prèvia • Malformació uterina • Leiomioma • Creixement reduït a la infantesa i sobrepès a l'adolescència
Combinats	<ul style="list-style-type: none"> • Control prenatal insuficient • Factors ambientals: pol·lució • Hidramni • Gestació múltiple • Cirurgia abdominal durant la gestació • Antecedent de part prematur o d'avortaments de segons trimestre • Sagnat genital durant la gestació

2.3.1 Activació de l'eix hipotàlem-hipofisari-adrenal

L'eix hipotàlem-hipofisari-adrenal (HHA) intervé en diversos cicles fisiològics com el metabolisme dels hidrats de carboni o els cicles son-vigília, però sobretot regula l'adaptació de les funcions corporals a les situacions d'estrès (10). L'eix s'inicia amb la secreció d'hormona alliberadora de corticotropina (CRH) que a nivell hipofisari estimula la producció de corticotropina (ACTH) que a la seva vegada indueix l'alliberament de cortisol a nivell de les glàndules suprarenals (10).

L'estrès és el principal mecanisme activador de l'eix HHA matern com a conseqüència de diverses situacions patològiques, socials o personals com és el cas de l'ansietat, la depressió, la situació econòmica desfavorable o un entorn social disfuncional (11,12). El cortisol és el producte final de l'activació de l'eix HHA que exerceix un efecte de retroalimentació negativa en l'eix HHA matern. A la vegada, el cortisol estimula l'alliberament de CRH a la decidua creant un nou cicle de retroalimentació positiva de l'eix HHA matern i fetal (13). A més d'aquesta via, l'eix HHA fetal es pot estimular a conseqüència de l'estrès fetal ocasionat arrel de la insuficiència placentària i la alteració hemodinàmica feto-placentària que aquesta comporta (14). Com a conseqüència de l'activació dels eixos HHA fetal i matern es produeix un augment de les concentracions de dihidroepiandrosterona (DHEA), estrògens (Es), prostaglandines (PG) que seran les encarregades de promoure les contraccions uterines, iniciar la maduració cervical i facilitar la ruptura de membranes (*Figura 4*).

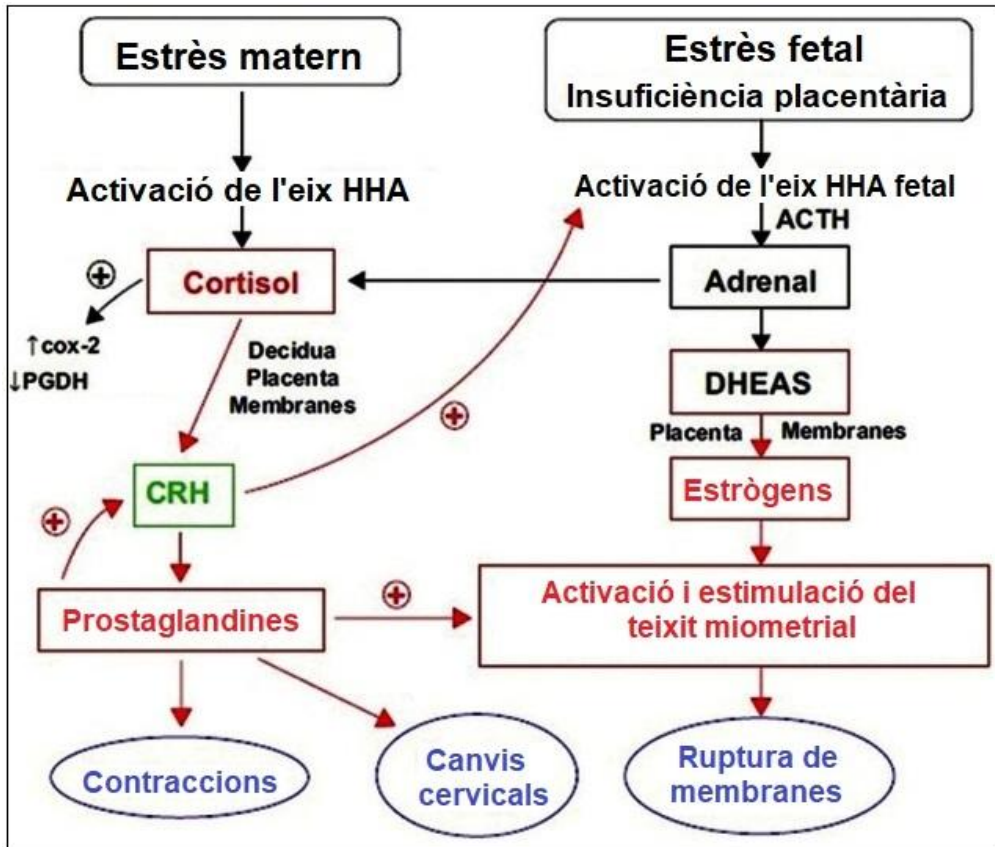


Figura 4. Eixos HHA matern i fetal que condueixen al PP. Adaptació de Sunil K, K, et al. Endocrinology of parturition. Indian J endocrinol Metab, 2013.

2.3.2 Inflamació i infecció

La inflamació es sol manifestar clínicament com a rubor, augment de temperatura, edema i dolor. Es tracta d'una reacció específica del teixit connectiu com a resposta a una agressió rebuda. Aquesta agressió pot ser química, física o infecciosa i l'objectiu de la inflamació és eliminar, contenir o expulsar el factor que la genera(15). Per tant, la inflamació és principalment un mecanisme protector de l'organisme, tot i que de vegades, un excés de resposta pot comportar accions

perjudicials per a la salut (16,17). Diversos estudis avalen la relació entre infecció i/o inflamació amb el part prematur. Quan estudiem les placentes obtingudes de PP podem trobar fins a un 75% de canvis anatomopatològics compatibles amb corioamnionitis aguda (18). La corioamnionitis té una relació inversament proporcional a la edat gestacional del PP (Figura 5), essent tres vegades més freqüent en els prematurs extrems que en els moderats o tardans (19). Els microorganismes presents en els cultius de placenta o líquid amniòtic de gestacions amb corioamnionitis són semblants als que es troben sovint en el tracte genital, essent *Ureaplasma Urealyticum* el més freqüent (20). Com s'ha esmentat anteriorment, en el cas de la corioamnionitis, la inflamació s'origina a partir d'aquesta infecció i és la que finalment conduirà al part prematur en un intent de limitar els efectes d'aquesta infecció (21).

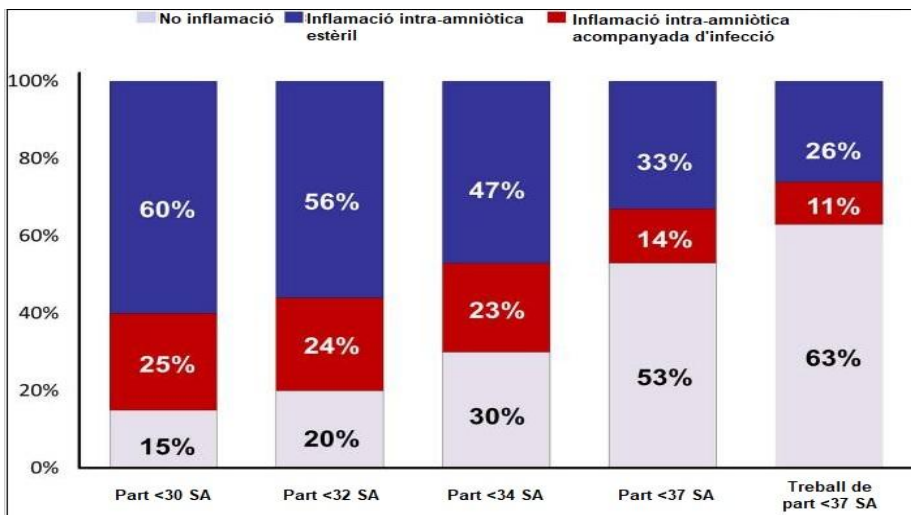


Figura 5. Incidència de infecció i inflamació intraamniòtica segons SA del part. Adaptació de Romero R., et al. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. Am J Reprod Immunol, 2015.

En els últims anys, la inflamació sense infecció coneguda ha anat agafant interès degut als treballs que demostren com la inflamació intraamniòtica podria tenir major correlació amb esdeveniments adversos fetals i perinatals en comparació amb la infecció intraamniòtica o corioamnionitis (*Figura 6*) (22). La inflamació sense infecció es pot iniciar per una invasió de microorganismes que s'autolimita o per l'activació de marcadors de lesió tissular (alarmines) secundari a qualsevol estímul nociu, fets que comporten l'activació immunitària i la resposta inflamatòria subseqüent (23,24) .

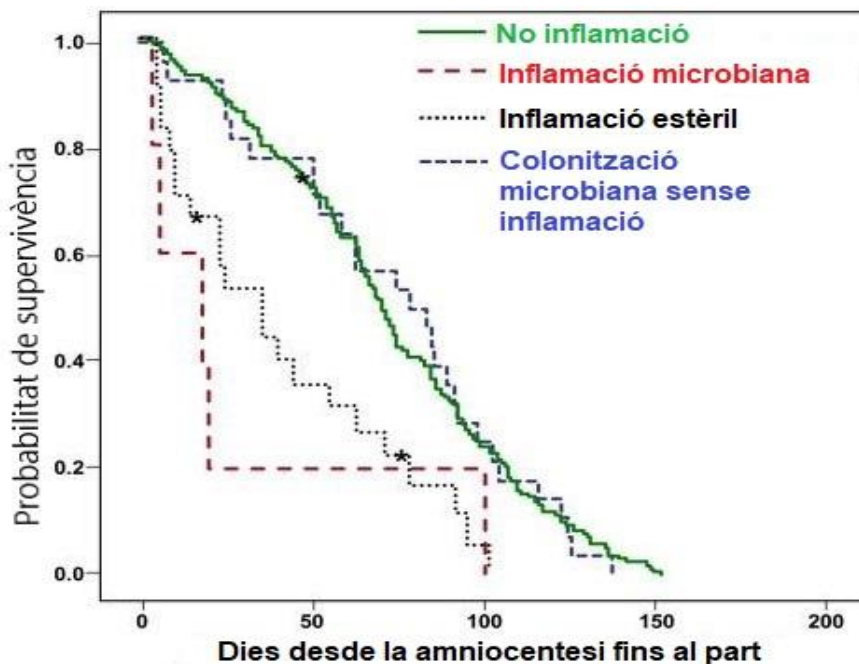


Figura 6. Corbes de supervivència segons característiques infeccioses i inflamatòries del líquid amniòtic en gestants asimptomàtiques i amb cèrvix uterí curt. Adaptació de Romero R., et al. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014.

El moc cervical, la flora vagina, les membranes fetals i una longitud cervical adequada són els factors responsables de l'aïllament de l'espai intrauterí i el protegeixen de les possibles agressions provinents del tracte genitourinari inferior i anorectal (25,26). Tot i que aquests sistemes protectors es troben presents en totes les gestants, en algunes d'elles sembla que són insuficients per a evitar una infecció intraamniòtica ascendent. Recentment han sorgit diversos estudis que mostren com l'entorn microbiològic genital exerceix un efecte protector a l'ascens de patògens des del tracte genital inferior a través del cèrvix (27). En aquest sentit els lactobacils, que augmenten de forma fisiològica durant la gestació, tindrien un efecte protector de part prematur, mentre que la vaginosi bacteriana per *Gardnerella* o *Ureaplasma Urealyticum* incrementarien el risc de PP (28).

La composició de la microbiota vaginal difereix entre races i ètnies i per aquest motiu cal tenir precaució a l'hora d'establir relacions causals entre un tipus concret de flora i el PP, ja que aquesta associació pot estar present en un origen racial però no en altres (29). Certament la raça negra és la que presenta un major risc de part prematur i amés de les diferències amb la composició de la microbiota vaginal, la raça negra presenta amb més freqüència trets genètics associats a un increment de la resposta inflamatòria pròpia del PP (30,31).

No només la reacció inflamatòria a nivell local que té lloc en el tracte genitourinari té influència en el risc de PP. Les infeccions extrauterines que comportin el

desenvolupament d'un síndrome inflamatori sistèmic també comporten un augment del risc de PP. L'estat inflamatori sistèmic pot ser determinat per mitjà de la identificació de receptors de membrana de cèl·lules mieloides (TREM) en sèrum matern. Aquestes proteïnes actuen com a moduladors immunitaris i marcadors inflamatoris precoços en casos d'infecció i la seva aparició en sang és més ràpida que en el cas de la procalcitonina o la proteïna C reactiva (32). La concentració de TREM augmenta de forma significativa en la sang materna de pacients que presenten un PP (Figura 7). Són exemples de infeccions amb repercussió sistèmica i que a conseqüència incrementen el risc de part prematur el paludisme, la pielonefritis, l'apendicitis o la pneumònia (33–36).

Altres causes d'inflamació o d'insult al teixit placentari és la hipoperfusió secundària a la insuficiència placentària. Aquest fet, sumat a l'activació de l'eix HHA fetal, explicaria la major incidència de PP espontani en els fetus CIR (37).

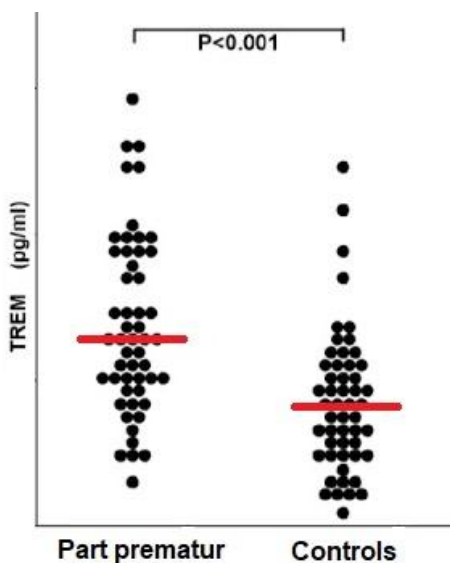


Figura 7. Concentració de TREM en sèrum de gestants amb PP i controls sans de la mateixa edat gestacional. Adaptació de Tency, I. Inflammatory response in maternal serum during preterm labour. Facts Views Vis Obgyn, 2014.

2.3.3 Hemorràgia decidual

L'hemorràgia decidual es pot originar a la *decidua basalis*, donant lloc a un DPPNI o a la *decidua parietalis*, donant lloc a un hematoma retrocorial (38). El sagnat s'origina a partir de la lesió i ruptura dels vasos sanguinis deciduals com a conseqüència de diferents factors, però el més rellevant és la hipoperfusió placentària i els cicles d'hipòxia-reperfusió (39) característic de diverses patologies relacionades amb la insuficiència placentària (40). En ocasions l'hemorràgia decidual pot manifestar-se externament amb sagnat vaginal, però en ambdós casos s'associa a un augment de risc de PP i de ruptura prematura de membranes preterme (RPMP) (41). L'hemorràgia decidual oculta es troba en un 36-38% de casos de PP i RPM-P, en canvi només s'ha evidenciat en un 0.8% dels parts a terme. Per aquest motiu, el risc de PP pot arribar a ser 7 vegades superior que el de les pacients sense hemorràgia decidual (42). La trombina produïda durant la coagulació de la sang originada de l'hemorràgia decidual, incrementa el to uterí i la freqüència i intensitat de les contraccions miomètriques (43). A la vegada, el sagnat genital inicia una reacció inflamatòria no infecciosa a nivell local per mitjà de metal·loproteïnases de matriu (MMPs), proteases, interleuquina-8 i la infiltració de neutròfils (38,43).

La trombina i la reacció inflamatòria produïda per aquesta, condueixen a un augment del to miomètric i a un debilitament de les membranes fetals que finalitza amb la ruptura d'aquestes i desencadenant l'inici del treball de part (44).

2.3.4 Distensió uterina patològica

L'hidramni i la gestació múltiple, entre d'altres, són causes de sobredistensió de les fibres musculars uterines i aquest fet s'ha associat a un augment de risc de PP (45,46). L'estímul mecànic de les fibres de múscul llis uterines és un factor principal en l'inici del treball de part (47). Diferents estudis *in vitro*, *in vivo* i en models animals s'han dut a terme per explicar els mecanismes implicats en aquests processos (Figura 8). Sembla que les cèl·lules de múscul llis adquireixen un fenotip més orientat a la contractilitat, amb augment de formació de *gap junctions*, cap al final de la gestació degut al descens dels nivells de pg abans del treball de part (47). És a partir de la distensió miometrial i d'aquest descens de pg que s'activa la producció de proteïnes associades a la contracció muscular com són la connexina 43, els receptors d'oxitocina o les PGs; s'incrementa el nombre de canals de sodi i calci i s'augmenta l'activitat de la col·lagenasa (47–50). Tots aquests canvis condueixen a l'aparició de contraccions, la RPMP i a la maduració cervical previs al part (51).

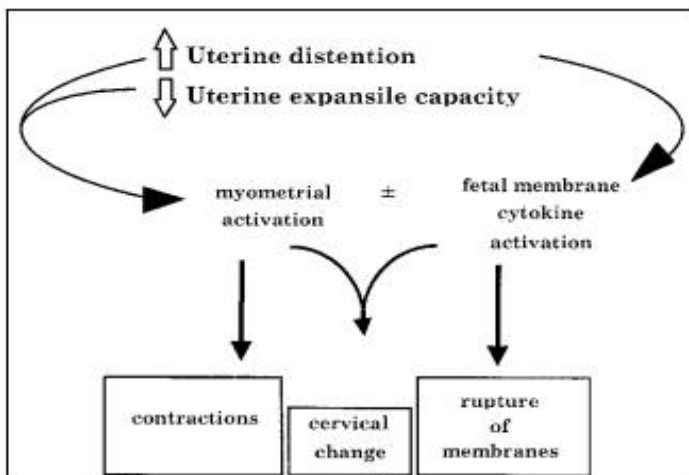


Figura 8. Activació de la contractilitat uterina secundària a la sobredistensió uterina. Adaptació de Lockwood, C. J, et al. Markers of risk for preterm delivery. J Perinat Med, 1999.

2.4 Factors de risc de part prematur

Els factors que predisposen al PP han estat àmpliament estudiats i els podem veure resumits a la *taula 1* (pàgina 31). La prevenció primària consisteix en identificar els factors propis de cada pacient i eliminar-los abans de que aparegui la malaltia o la condició que es pretén evitar. Malauradament, alguns d'aquests factors de risc epidemiològics no poden ser eliminats ja que són característiques intrínseques de cada cas (raça, antecedent de part prematur, antecedents quirúrgics, estatus marital o nivell socioeconòmic, entre d'altres). En canvi, identificar aquells que si que poden ser modificats o eliminats suposaria una millora del pronòstic de la gestació. Amés dels antecedents hi ha altres factors de risc que poden anar apareixent al llarg de la gestació (52) (*Figura 9*). A continuació detallarem totes aquelles situacions que poden conduir a un PP.

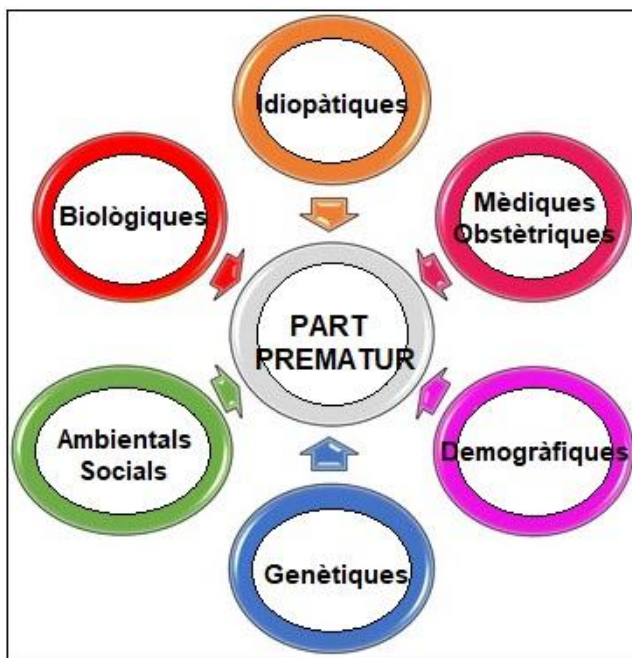


Figura 9. Origen dels factors de risc de PP. Adaptació de Sheikh, I.A., et al. BMC Genomics, 2016.

2.4.1 Factors reproductius

- Antecedent de part prematur

Es tracta del principal factor de risc de PP amb un risc de recurrència de PP del 30-40% (53,54) i la recurrència sol tenir lloc en les mateixes setmanes de gestació que l'episodi anterior (55). Malgrat això, la majoria de PP succeeixen en dones sense antecedent de PP (56). Així doncs, aquest factor de risc no servirà per identificar nul·líparas amb major risc de PP i només ens serà útil en algunes múltiples. El nombre d'episodis de PP previ i les SA en les que van tenir lloc també ens informen del risc de recurrència (57). D'aquesta manera, el risc de PP augmenta en pacients amb múltiples antecedents de PP a edats gestacionals més precoces (54) i disminueix en aquelles que no tenen cap antecedent de PP (58).

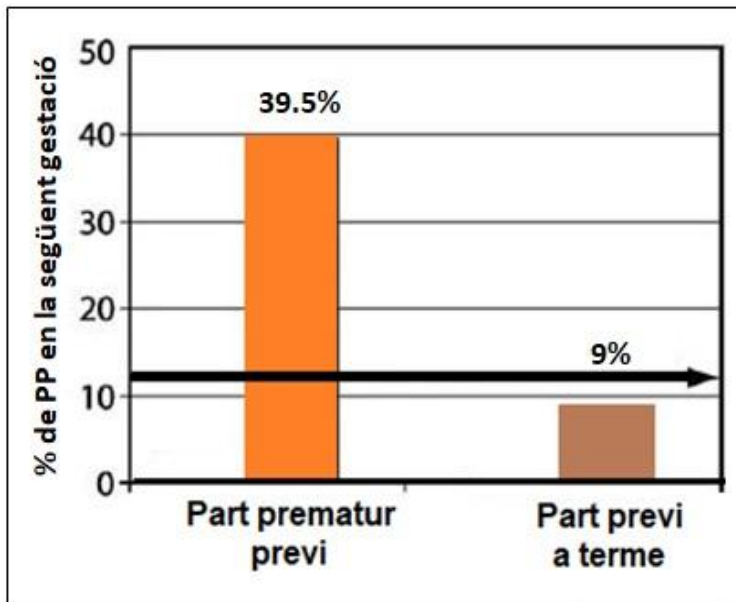


Figura 10. Risc de recurrència segons antecedent de PP. Adaptació de Iams, J.D, et al. Am J Obstet Gynecol, 2010

- Antecedent d'avortaments

Existeix associació entre l'antecedent d'avortaments espontanis o induïts i el risc de PP en la següent gestació. Aquest risc augmenta lleugerament amb el nombre d'avortaments, passant d'un odds ratio (OR) de 1.25 amb antecedent d'un sol avortament de primer trimestre, a un OR de 1.51 quan existia l'antecedent de 2 o més avortaments previs (59). Aquesta associació, tot i ésser feble, resulta estadísticament significativa. En canvi, en aquells casos d'avortament de segon trimestre el risc de PP en una següent gestació pot ser de 3-4 vegades superior al de la població general (60) com podem veure a la *Figura 11*.

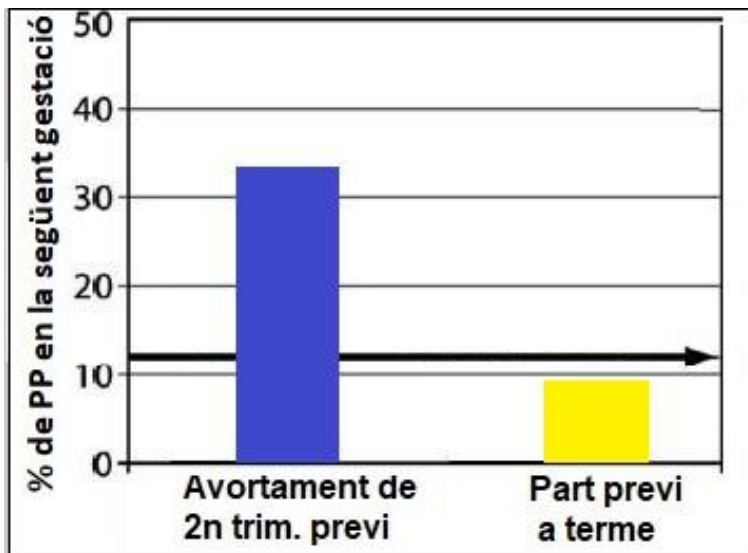


Figura 10. Risc de PP amb antecedent d'avortament de 2n trimestre. Adaptació de Iams, J.D, et al.

Am J Obstet Gynecol, 2010

- Període intergenèsic

El temps que transcorre entre gestacions determina en certa mesura el risc de PP en la següent gestació. Un període intergenèsic inferior a 12 mesos o superior a 59 mesos suposa un augment estadísticament significatiu del risc de PP tot i que amb ORs que oscil·len entre 1.14 i 1.61 (61,62). És important tenir en consideració aquests fets ja que si la pacient n'és correctament informada, es tracta d'un factor de risc evitable amb una adequada planificació familiar.

- Infertilitat prèvia i tècniques de reproducció assistida

Són diversos el estudis que han demostrat una associació entre l'ús de teràpies de reproducció assistida (Fecundació *in vitro* o inseminació artificial) i la prematuritat (63–65), duplicant el risc de PP respecte a les gestacions espontànies. El perfil de dones que es sotmeten a un tractament de fertilitat tenen, de base, clarament un major risc de PP (66). Tot i corregir els resultats per edat materna, paritat, comorbiditat i obesitat es segueix mantenint la esterilitat prèvia com a un factor de risc independent de PP (67).

2.4.2 Gestacions múltiples

Els embarassos gemel·lars suposen entre un 2-3% de les gestacions i aquesta xifra es troba en augment a causa de l'augment de l'edat materna i l'ús de teràpies de reproducció assistida. Tot i la baixa freqüència en comparació amb les gestacions úniques, aquestes representen el 17% de parts abans de les 37SA i el 23% de parts abans de les 32 SA (68).

El mecanisme pel qual les gestacions múltiples condueixen a la prematuritat és principalment la sobredistensió uterina tot i que també hi intervenen factors endocrins, inflamatoris, al·lèrgics i cervicals (69).

2.4.3 Metrorràgia

Com s'ha esmentat anteriorment el sagnat decidual és més freqüent en les gestants que tindran un PP i és un dels estímuls inflamatoris que poden activar les contraccions uterines i facilitar la ruptura de membranes. El risc de PP augmenta quan el sagnat es repeteix en més d'un trimestre de la gestació. 2.4.4 Processos infecciosos.

2.4.5 Factors genètics

Diversos fets suggereixen que hi ha certa càrrega genètica en la prematuritat com per exemple que sigui més freqüent en la raça negra, que les germanes d'una pacient amb PP tinguin més risc de PP, que si la gestant va néixer prematura té més risc de tenir PP o que hi hagi una associació més forta del risc de tenir un PP entre

bessones homozigòtiques que entre dizigòtiques (70,71). Moltes de les associacions genètiques identificades es tracten de polimorfismes en gens involucrats en la modulació inflamatòria com les interleuquines (52,72).

Les associacions genètiques són difícils de concretar ja que en moltes ocasions s'hi combinen factors ambientals i socials i d'estil de vida que dificulten trobar associacions objectives entre gens i patologia (73).

2.4.6 Característiques sociodemogràfiques

- Edat materna:

Diversos estudis recents a partir d'estudis de cohorts o de registres poblacionals mostren com l'edat és un factor de risc de PP (74,75). El risc de prematuritat augmenta en aquelles gestants de <18 anys y de >40 anys amb ORs al voltant de 1.5, que no es veuen influenciats per la paritat (76). Els estudis que avaluen l'impacte de l'edat en el risc de prematuritat indiquen que el risc de les gestants més joves recau principalment en el PP espontani, mentre que les gestants d'edat més avançada es veu lligada, tot i que no exclusivament, a prematuritat iatrògena (finalització electiva per altres raons mèdiques o obstètriques) (77,78).

- Índex de massa corporal:

Els estudis dirigits a identificar en quina mesura l'índex de massa corporal (IMC) contribueix al risc de prematuritat mostren com l'obesitat no augmenta el risc de

PP espontani però, com en el cas de l'edat avançada, incrementa significativament el risc de PP induït per altres raons mèdiques o obstètriques, amb ORs al voltant de 1.7 (79). Per contra, els IMC <18.5 si que han mostrat associació positiva amb el risc de PP (OR 1.7, CI 95%: 1.4-2.2) tant si són de causa espontània com induïda (80). Tot i que resulta difícil de precisar, possiblement les raons d'aquesta associació entre baix IMC i PP es deuen a causes racials o socioeconòmiques (81).

- Talla materna:

Una talla baixa pot condicionar un major risc de prematuritat tal i com mostren diversos estudis (82,83). Aquest risc augmentaria amb talles <150 cm. Per contra, un estudi mostra com una talla que es trobi en el cinquè quintil podria ser protector de part prematur, tot i que la associació és feble (83).

Una vegada més resulta difícil extreure conclusions fortes ja que la talla té una alta associació amb l'origen racial, l'estatus socioeconòmic i la nutrició durant la infantesa i l'adolescència (84).

- Origen ètnic:

La majoria d'estudis realitzats per estudiar l'associació entre races i ètnies amb el PP han estat efectuats als EUA (85). A l'hora d'interpretar els resultats s'ha de tenir en consideració que quan s'avaluen diferents ètnies en un mateix país, part de les característiques pròpies de cada ètnia queden homogeneïtzades degut a la

incorporació d'hàbits nutricionals i culturals propis del país de destí (86). A damunt d'això, s'hi afegeix el fet que les ètnies minoritàries solen viure en condicions laborals, socials i econòmiques més desfavorables que la resta i com sabem, tots aquests són determinants en el risc de esdeveniments obstètrics desfavorables (87).

Una revisió sistemàtica publicada recentment mostra com el risc de pacients de raça negra és el doble que el de la resta de races. No sembla haver diferències importants en la taxa de prematuritat entre la resta de races i ètnies (sud-americanes, caucàsiques i asiàtiques) (85).

- Nivell socioeconòmic:

Es tracta d'una classificació complexa i variable que inclou aspectes quotidians molt diversos com el nivell educatiu, la professió o els ingressos salarials. Es creu que tots ells són susceptibles de generar desigualtat a l'hora d'accedir als serveis sanitaris i això és el que condiona la disparitat en l'estat de salut (6,88).

En un metanàlisi realitzat amb dades de 12 països europeus indica que aquelles gestants amb estudis bàsics tenen un risc més elevat de PP (OR 1.5, 95% IC: 1.3-7.7) que aquelles que han finalitzat estudis secundaris o superiors (89).

Respecte als ingressos salarials, a menors ingressos i desigualtat salarial en una regió, més risc de PP (90,91).

La professió o el fet de treballar durant la gestació no semblen tenir associació amb el risc de PP (92,93). Tot i això, no totes les feines són iguals i activitats professionals d'alta demanda física semblen contribuir de forma negativa al risc de prematuritat (94,95). En aquest sentit diversos estudis han relacionat la bipedestació prolongada (>5 hores), les jornades laborals extenses (>36h setmanals) o la manipulació de maquinària pesada amb un increment significatiu de la prematuritat (96–98).

- Estatus marital:

Un metanàlisi d'estudis realitzats en països de la UE, EUA i Canadà va trobar una associació entre el risc de PP i les gestants sense parella en comparació amb les que estaven casades. Les dones amb parella no casades també presentaven un augment de risc tot i que no estadísticament significatiu. En aquest estudi es va estratificar per a intentar eliminar possibles factors de confusió però degut a les heterogeneïtats en els criteris d'anàlisi no és possible descartar que factors socioeconòmics o racials hagin contribuït parcialment en aquestes resultats (99).

2.4.7 Estil de vida

- Dieta

Una dieta variada és recomanable en qualsevol moment de la vida i durant la gestació, aquesta recomanació no hauria de canviar. Els estudis dirigits a valorar

l'efecte de la dieta en el risc de PP indiquen que una dieta rica en proteïnes poden reduir el risc de PP (100). Pel que fa als suplementos dietètics, cap dels estudis randomitzats han demostrat una associació entre aquests i la duració de la gestació, fora de l'àcid fòlic i el ferro en pacients que el requereixin (101). Alguns estudis semblen mostrar que la ingesta reduïda de peix i àcids grassos omega-3 podrien augmentar el risc de prematuritat (102). Aquests estudis són altament susceptibles de presentar factors de confusió ja que la dieta es troba lligada a molts altres factors vinculats a la prematuritat.

- Activitat física:

Al contrari del que podria semblar, diversos estudis han mostrat absència d'associació negativa entre l'exercici físic i el risc de PP (103,104) i amés sembla que mantenir activitat física moderada durant la gestació (104), disminueix la taxa de PP. A banda dels beneficis en la reducció de la taxa de PP espontani, l'activitat física podria comportar una reducció afegida de la prematuritat per mitjà d'una disminució significativa de la taxa de diabetis gestacional i dels trastorns hipertensius de l'embaràs (105).

- Tabaquisme:

El tabaquisme és un conegut factor de risc de PP i el seu efecte és dosi dependent.

Un estudi mostra com un consum <10 cigarretes al dia incrementa el risc de PP <32

SA amb un OR de 1.3, mentre que un consum ≥ 10 cigarretes augmenta aquest risc més d'un 50% amb un OR de 1.6 (106).

No es sap amb certesa si la causa de l'augment de la taxa de prematuritat és deguda exclusivament a l'efecte directe del tabac sobre l'inici del treball de part o si, pel contrari, es deu a un efecte col·lateral d'altres complicacions obstètriques associades al tabaquisme, com és el cas del CIR, el DPPNI, la RPM-P o la placenta prèvia (107).

- Altres hàbits tòxics:

L'ús i l'abús de substàncies tòxiques comporta efectes nocius per a la salut i aquests efectes repercuteixen en la durada de la gestació .

El consum d'alcohol està contraindicat durant la gestació pels efectes embriològics i fetals que comporta (108), però pel que fa referència al PP, el consum de menys de 19g d'alcohol per dia (1 got i mig aproximadament) no incrementen el risc de PP. Per contra, un consum superior a 36g per dia (3 gots aproximadament), el risc de PP augmenta amb un OR de 1.23 (CI 95%, 1.05-1.44) (109).

El cànnabis travessa la barrera placentària i es pot trobar en la llet materna (110). Tot i això, el seu consum no ha demostrat augmentar el risc de PP ja que sembla que l'augment de risc ve donat pel consum combinat amb el tabac i no pel cànnabis pròpiament (111).

La cocaïna travessa la placenta i té efectes directes en el nounat, poden conduir a síndrome d'abstinència i repercussions postnatsals a llarg terme (112). Respecte al PP, el consum de cocaïna augmenta més de vegades el risc de prematuritat. Aquest increment de risc es veu influenciat per l'alta associació amb consum de tabac i altres drogues i a la pertinença a entorns socioeconòmics desfavorables (113).

- Modificació de pes durant la gestació:

L'increment ponderal insuficient o excessiu durant la gestació s'associa a un augment del risc de PP, tot i que aquest factor es veu influït per l'ètnia, essent més marcat en afroamericans (114,115).

- Relacions sexuals:

Existeix poca evidència de la relació entre l'activitat sexual durant la gestació i el risc de PP, però sembla no haver cap associació entre la freqüència de relacions sexuals i la duració de la gestació (116,117).

- Estrès i ansietat:

L'estrès és el principal activador de l'eix HHA i per tant de l'activitat uterina però la seva associació amb la prematuritat depèn principalment de la durada, la intensitat i de la pròpia percepció del factor estressant (118). Tant l'ansietat com l'estrès han demostrat incrementar el risc de PP amb OR al voltant de 1.75 i 2.73 (119). Una vegada més resulta complicat separar aquests factors d'altres socioeconòmics o d'estil de vida.

2.4.8 Factors cervicals i uterins

- Cèrvix curt:

La longitud cervical (LC) és el paràmetre ecogràfic predictor de PP més utilitzat i té una relació inversa amb el risc de PP (120,121). Així doncs, LC curtes suposen un risc incrementat de PP i LC llargues redueixen aquest risc (Taula 3).

Taula 3. Risc de PP segons la LC transvaginal a les 23 SA. Adaptació de Heath, V.C., et al. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. Ultrasound Obstet Gynecol, 1998.

LC (mm)	Part < 32 SA (%)	Likelihood Ratio (índex de probabilitat)	Risc de PP (%)
0-10	42.11	51.92	78.2
11-20	15.79	2.53	4.0
21-30	10.53	0.35	1.1
31-40	26.32	0.66	0.7
>40	5.26	0.30	0.6

La LC normal depèn de variables demogràfiques, tipus de gestació, edat <20 anys, IMC baix, antecedent de PP i edat gestacional en la que es mesura (122,123). Les pacients de raça negra tenen LC més curtes que la resta de races i ètnies. A mida que avancen les SA, la LC disminueix i perd precisió en predir prematuritat ja que els valors de normalitat es dispersen, com podem veure a la *Figura 11*.

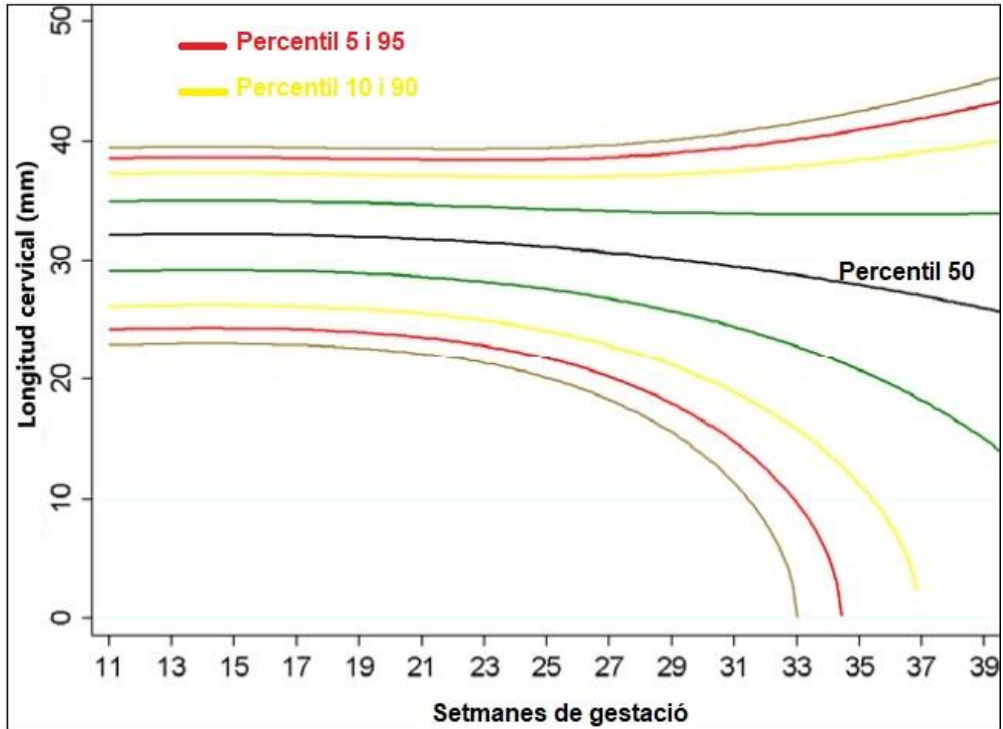


Figura 11. Evolució de la LC segons les SA. Adaptació de Papastefanou, I., et al. Cervical length at 11-40 weeks: unconditional and conditional longitudinal reference ranges. Acta Obstet Gynecol Scand., 2016.

La mesura de la LC és menys invasiva i més objectiva i reproducible que el tacte vaginal per predir PP y amés aporta informació que queden fora de l'abast del tacte vaginal, com el cas del *funneling* (124–126).

La capacitat predictiva de la LC depèn dels punts de tall utilitzats, de l'edat gestacional i de la prevalença de PP d'una població determinada (127). En base a aquestes consideracions, un estudi realitzat en el nostre centre va determinar que el percentil 5 segons edat gestacional era un bon punt de tall per a la nostra població (Figura 12). Aquest estudi mostra com el percentil 5 per a gestacions

úniques i gemel·lars, a l'inici del segon trimestre, correspon a 25mm, mentre que en el tercer trimestre correspon a 15mm per les gestacions simples i 10mm per a gemel·lars (128).

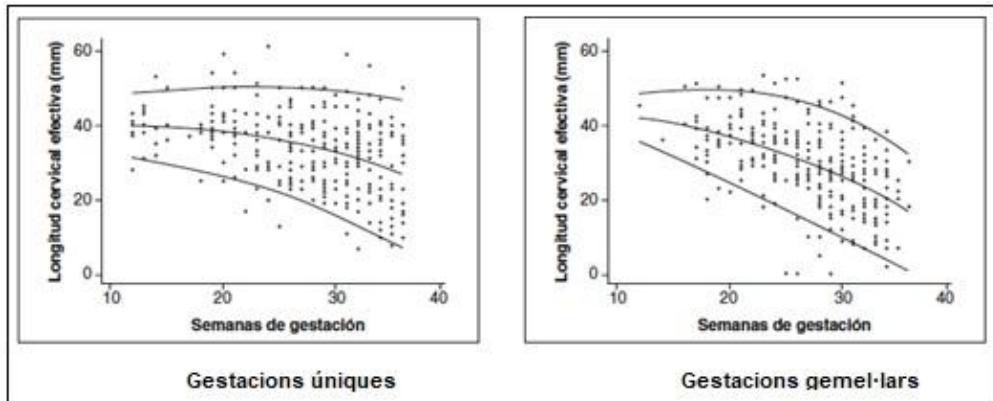


Figura 12. Corbes de normalitat de LC en gestacions úniques i gemel·lars. Adaptat de Crispi F., et al. Curvas de normalidad de la longitud cervical ecogràfica según edad gestacional en población española. Prog Obstet Gynecol, 2004.

Existeix correlació entre LC i infecció intraamniòtica tot i que aquesta associació és més important en pacients amb LC curta i contraccions uterines (26% tenen infecció intraamniòtica) que en pacients amb LC curta asimptomàtiques (9% tenen infecció intraamniòtica). El microorganisme més freqüentment aïllat en líquid amniòtic com a causant de la infecció és l'*Ureaplasma urealyticum* (20,129). La inflamació sense infecció també es correlaciona amb LC més baixes, especialment inferiors a LC<15 mm acompanyades de contraccions (130).

- Cirurgia cervical prèvia:

Les intervencions cervicals com les conitzacions per a les displàsies cervicals semblen augmentar el risc de PP tot i que existeixen dades contradictòries al respecte. El risc podria augmentar sobretot en funció de la mida del material excisionat, del nombre d'intervencions i de la tècnica utilitzada. Així doncs, dues conitzacions o més, l'exèresi de > 10mm de cèrvix i la realització amb bisturí fred significaria un augment de risc de PP, però una sola conització amb nansa diatèrmica o cauterització de mida inferior no incrementaria aquest risc significativament (131,132).

- Malformació uterina:

Algunes malformacions uterines s'associen a un augment de risc de PP i aquest risc depèn del tipus de malformació, oscil·lant entre un 17% de l'úter unicorne fins a un 29% de l'úter doble. Els miomes de >5 cm també semblen incrementar el risc de prematuritat (133,134). La causa de la prematuritat podria venir de problemes intrínsecs a la pròpia malformació o secundari a les cirurgies utilitzades per a la seva reparació, com la miomectomia o la histeroscòpia (135).

- Incompetència cervical:

El concepte incompetència cervical fa referència a la impossibilitat del coll de l'úter a mantenir la gestació tot i l'absència de treball de part. La causa és desconeguda i

possiblement s'hi combinen factors intrínsecs del teixit connectiu cervical, així com dèficits de col·lagen o connectivopaties, amb factors extrínsecs com els traumes obstètrics i les laceracions cervicals en parts previs (136–138).

Els criteris diagnòstics són controvertits i per consens s'ha establert que la incompetència cervical consisteix en la dilatació cervical, en absència de contraccions, després del primer trimestre de gestació, que condueix a la expulsió fetal (generalment abans de les 24 SA) i en absència de sagnat, RPMP o infecció intraamniòtica (139).

2.4.9 Malalties maternes cròniques

- Malaltia autoimmunitària

Existeix associació entre algunes malalties autoimmunes i el risc de prematuritat, com en el cas de la malaltia tiroïdal autoimmune, les malalties inflamatòries intestinals autoimmunes, el lupus eritematós, etc. Es creu que la causa és una alteració en la modulació de la resposta inflamatòria que fa que sigui més activa en aquestes pacients, iniciant el treball de part amb major facilitat (140–144).

- Anèmia

L'anèmia moderada-severa amb hemoglobina materna inferior a 10-9.5mg/dL augmenten el risc de PP, especialment quan el diagnòstic es des del primer trimestre. Una explicació podria ser l'activació de l'eix HHA per part de la

hipoxèmia secundària a la anèmia, que incrementaria la producció de CRH a l'hipotàlem i la secreció d'adrenalina a la glàndula suprarenal (145). Per contra, l'anèmia dilucional característica del tercer trimestre de gestació no incrementa el risc de PP (146).

- Infecció crònica i malaltia periodontal

Com ja hem comentat prèviament, la infecció estimula una de les vies patogèniques que condueixen al part prematur (147).

La malaltia periodontal s'associa a diversos esdeveniments adversos fetals ja que la presència de patògens periodontals en el líquid amniòtic incrementa el risc de PP, CIR, preeclàmpsia i mort fetal (148,149).

La bacteriúria asimptomàtica és freqüent en gestants i predisposa a l'aparició de pielonefritis i en conseqüència, al PP (150).

Múltiples estudis han trobat associació entre la infecció vaginal i el PP (151–153). La vaginosi bacteriana i algunes malalties de transmissió sexual són: Estreptococ del grup B, *Clamýdia trachomatis*, *Nesseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, i *trichomonas vaginalis* (77,154–157).

- Malària

La malària és un important factor de risc de PP *per se*, però amés és causant d'anèmia severa i de un estat pro-inflamatori propi de la infecció sistèmica crònica, cosa que

explica que suposi un augment de risc de gairebé 6 vegades el de la població general (OR=5.64, CI95%: 1.46-21.8) (158).

Les gestants tenen major predisposició a contraure malària i a part de l'augment de prematuritat, la malària augmenta el risc de mort fetal i CIR per la important afectació placentària que comporta (159,160). La infecció per *Plasmodium Falciparum* és més severa que per la resta de plasmòdiums (161). La OMS recomana el tractament intermitent amb antipal·lúdics durant la gestació en zones endèmiques de *P. Falciparum* amb l'objectiu de reduir esdeveniments adversos de la gestació (162).

2.4.10 Altres factors

- Fetals

Els defectes i excessos de creixement fetal i les malformacions fetals majors suposen un augment de risc de PP tant espontanis com iatrogènics (163–165).

El gènere fetal també ha mostrat contribuir en el risc de PP, essent els nens els que presenten un risc incrementat (166,167). Es creu que la causa subjacent podria ser un excés de reacció immunitària vers els fetus masculins.

- Paterns

No s'han identificat factors de risc de PP d'origen patern ni provinents de la família paterna (168,169).

3

AVALUACIÓ DEL RISC

DE PART PREMATUR

3. AVALUACIÓ DEL RISC DE PART PREMATUR

3.1 Sistemes d'avaluació del risc de PP

Els sistemes d'avaluació del risc de PP són estimacions del risc de PP a partir de dades epidemiològiques, clíniques i de la història obstètrica personal de cada pacient. L'objectiu és atorgar un risc personalitzat de PP a cada pacient i com més factors es tingui en consideració, millor serà la capacitat predictiva del sistema (*Taula 4*). Des de la incorporació de la LC i la fibronectina fetal (fFN), la capacitat predictiva d'aquests sistemes s'han duplicat fins a assolir una sensibilitat al voltant del 70% (77,170–172).

Taula 4. Taxa de detecció de PP <32 SA segons les variables considerades amb una taxa de falsos positius fixada al 10%. Adaptació de To, M.S, et al. 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.

Variable d'estimació de risc de PP <32 SA	Taxa de detecció
Història obstètrica i antecedents	38%
LC en 2n trimestre	55%
Història + LC	69%

En gestacions gemel·lars, la LC té una taxa de detecció de PP al voltant del 65% i l'addició de la història obstètrica i característiques maternes no millora la predicció de la LC (Taula 5) (173).

Taula 5. Taxa de detecció de PP <32 SA en gestacions gemel·lars segons les variables considerades amb una taxa de falsos positius fixada al 10%. Adaptació de To, M.S, et al. Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous preterm delivery in twins. Am J Obstet Gynecol, 2006.

Variable d'estimació de risc de PP <32 SA	Taxa de detecció
Història obstètrica i antecedents	26.4%
LC en 2n trimestre	65.3%
Història + LC	No informat

Existeixen calculadores d'accés lliure emïn línia per a estimar el risc personalitzat en funció dels antecedents, característiques i LC. Podem accedir a elles a través de les següents adreces electròniques: www.quipp.org i www.fetalmedicine.org.

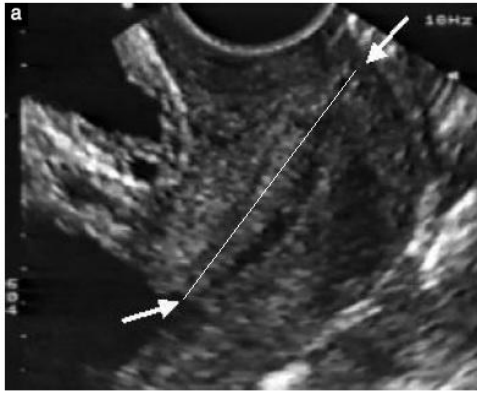
Malgrat les taxes de detecció acceptables, només un 30% dels parts prematurs tenen lloc en gestacions considerades d'alt risc de PP. El 70% de parts prematurs restants hauran estat en gestacions catalogades com a baix risc (174,175). És per aquesta raó que la utilitat del cribratge poblacional de PP, amb ecografia transvaginal, és controvertit (176–178).

3.2 Ecografia cervical 2D

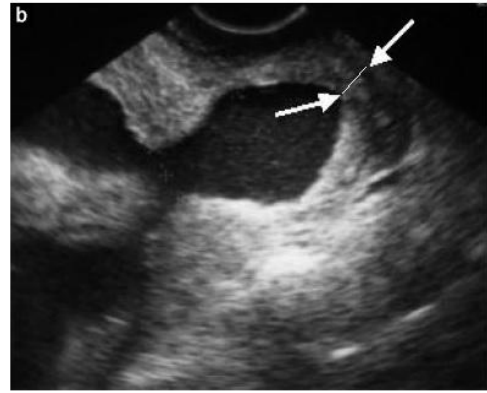
3.2.1 Longitud cervical

La metodologia per la correcta mesura de la LC va ser descrita per la Fetal Medicine Foundation el 2001 (179). El millor abordatge per la mesura de la LC ecogràfica és la via transvaginal, ja que amb la mesura transabdominal sol sobreestimar la longitud i la via transperineal posseeix una alta variabilitat intra i interobservador, ja que per aquestes dues vies la visualització no és adequada en molts casos (180).

Per la correcta mesura ecogràfica de la LC per via vaginal la pacient ha de tenir la bufeta buida, col·locar-se en posició de litotomia i introduir el transductor transvaginal en el fòrnix anterior vaginal. Cal obtenir una imatge sagital mitja del cèrvix que ocupi el 75% de la pantalla. Mitjançant moviments del transductor en sentit anteroposterior, lateral i de rotació buscarem la visualització òptima del canal cervical. Per procedir a mesurar la LC situarem els càlipers a l'orifici cervical intern (OCI) i a l'extern (OCE) (*Figura 13*). Si el cèrvix és corbat podem realitzar la mesura seguint la corba, però no sol ser necessari ja que els cèrvixs curts solen tenir poca curvatura. Cal evitar pressionar excessivament el llavi anterior cervical per tal d'evitar la compressió i l'elongació del canal cervical. L'exploració ha de tenir una durada 3 minuts per tal d'observar canvis dinàmics que hi puguin haver secundaris a dinàmica uterina i de les medicions preses es considerarà la de menor longitud.



a. Longitud cervical normal



b. Longitud cervical curta amb "funneling"

Figura 13. Mesura de la LC per via transvaginal. Adaptat de To, M.S, et al. 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.

Quan es mesura la LC s'han de tenir en compte els diferents segments o components a fi i efecte de determinar la longitud cervical total, la longitud cervical efectiva i la longitud del "funneling" o embudització cervical, en cas que aquesta existeixi (*Figura 14*):

- El "funneling" és l'existència d'una dilatació de l'OCI, que pot ser més o menys prolongada i el vèrtex caudal es troba en contacte amb el canal cervical.
- Longitud cervical total: Definida com a la distància entre OCE i OCI, incloent el "funneling", si aquest existeix.
- Longitud cervical efectiva fa referència a la porció de canal cervical tancada i per tant exclou la porció que conté el "funneling". D'aquesta manera, es mesura la distància entre l'OCE i el vèrtex inferior del "funneling".

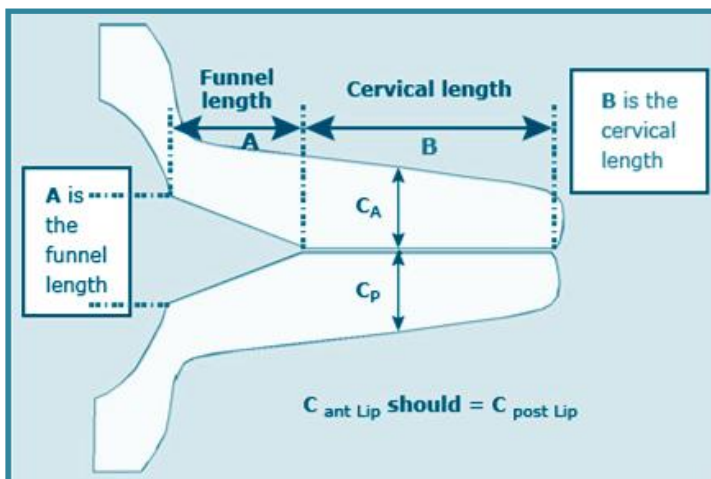


Figura 14. Mesura de la LC ecogràfica, mostrant els elements de LC efectiva i funneling o embudització del cervix. Modificat de Berghella V, et al. Am J Obstet Gynecol. 1997;177(4):723-30.

Si la pacient és portadora de pesari cervical la mesura de la LC és possible i reproducible mitjançant la introducció del transductor transvaginal a l'interior del pesari (Figura 15). La via transperineal i transabdominal no són adequades per a la mesura de la LC en pacients amb pesari cervical (181).

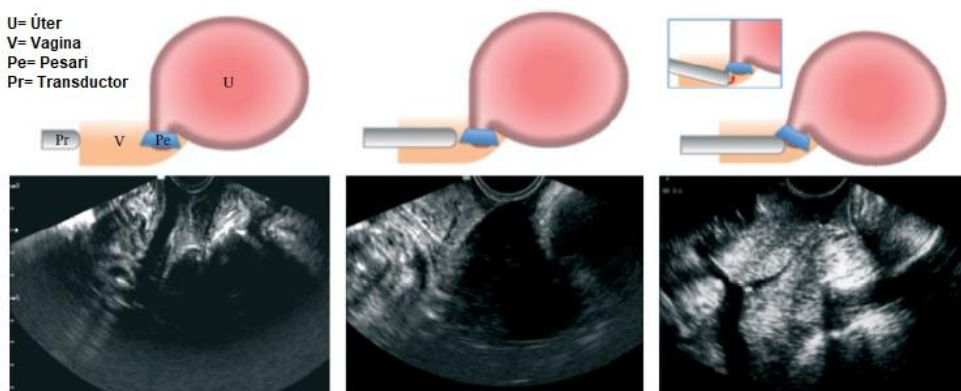


Figura 14. Mesura de la LC en pacients portadores de pesari cervical. La visualització del canal endocervical és completa i adequada quan el transductor s'introdueix en el pesari. Modificat de Goya M., et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011; 38:205-209.

Diversos treballs han mostrat com la LC ecogràfica és la variable més reproducible i amb bona capacitat predictiva de PP tant en gestacions simptomàtiques com asimptomàtiques i tant en gestacions úniques com gemel·lars així com en població de baix i d'alt risc de PP(126,127,182–184). El risc de PP en gestacions úniques amb cèrvix curt (inferior al percentil 5) entre les 20 i 23 setmanes és del 25-30% i en gestacions gemel·lars del 70-75% (121,183)

El fet que la LC posseeixi bona capacitat predictiva també en gestacions simptomàtiques fa que permeti distingir les veritables APPs de les pacients amb contraccions que no presentaran un PP i que per tant no requereixen de més controls ni intervencions i en canvi permet centrar l'esforç terapèutic en aquelles gestacions que si que ho requereixen (185–187).

LC en gestants portadores de pesari cervical

Només un estudi ha avaluat el paper de la LC ecogràfica en les pacients portadores de pesari cervical (188). Aquest estudi va ser publicat el 2017 pel nostre grup i és un subanàlisi de l'assaig clínic PECEP (189). En aquest subanàlisi es mesurava la LC abans i després de la inserció del pesari cervical en les 192 participants assignades al grup pesari. L'evolució de la LC es comprava amb les 193 pacients assignades al grup control, en el que no rebien cap tractament. En el moment de la randomització (18-22 SA), la LC era de 19.0 mm i no presentava diferències

estadísticament significatives entre grups. En el moment de la segona medició cervical, el grup pesari presentava una LC augmentada en 2.6 mm respecte al moment d'inclusió, mentre que havia disminuït 3.6mm en el grup control, essent aquesta diferència estadísticament significativa ($p < 0.001$). Tot i que el grup pesari va presentar taxes de part prematur inferiors a les del grup control, no es va trobar associació entre l'increment de la LC i la reducció de la taxa de PP. Per altra banda es va observar que, a mateixa LC en el moment d'inclusió, les pacients amb pesari prolongaven la gestació entre 10 i 46.9 dies de mitja (Figura 15).

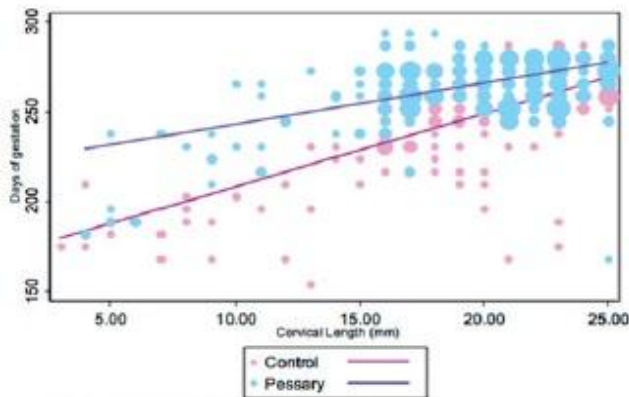


Figura 15. Correlació entre LC en la randomització i dies de gestació al part. Com més curta és la LC, més gran el benefici del pesari respecte els controls. Modificat de Mendoza, M.; et al. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 13:1596-1601.

Una limitació d'aquest estudi és que la medició de la LC després de la inserció del pesari s'havia realitzat en qualsevol moment comprès entre la inserció del pesari i les 24 SA. Aquest fet podria ser la causa de que no es trobés associació entre l'evolució de la LC i el risc de PP. Per aquest motiu, caldria dissenyar un estudi en el qual la mesura de la LC es realitzés en temps concrets després de la inserció del pesari, de forma que es pogués observar l'efecte del canvi de LC en la taxa de PP.

3.2.2 Angle cervicouterí anterior

L'angle cervicouterí anterior (A-UCA) és aquell format per l'àrea compresa entre la línia que ressegueix el canal endocervical i la paret uterina anterior o segment uterí anterior (Figura 16) (190).

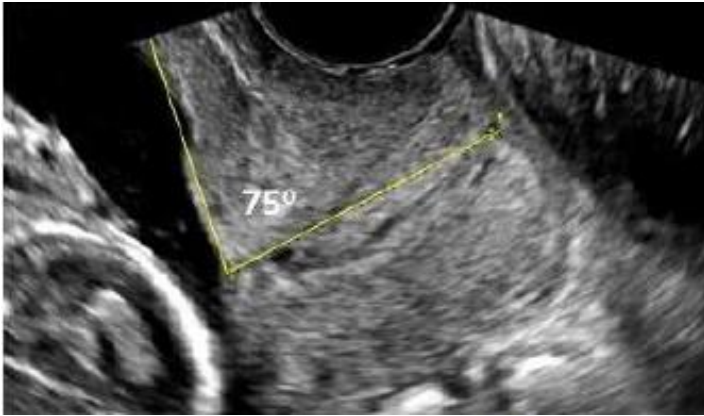


Figura 16. Angle cervicouterí anterior mesurat per ecografia transvaginal. Adaptat de Dziadosz, M.; et al. Am J Obstet Gynecol, 2016; 3: 376.e1-e7

En els últims anys s'han publicat diversos estudis que mostren com l'angle cervicouterí anterior (A-UCA) és capaç de detectar les pacients amb major risc de part abans de les 34SA amb sensibilitats que oscil·len entre 48.4% i 81.0% en gestacions úniques (191–193). Aquests estudis mostren com angles més obtusos representen un major risc de PP. En l'estudi realitzat pel nostre grup s'observa que l'A-UCA mig de les pacients amb PP és de 105.16° i de 94.53° en les pacients amb parts a terme, essent aquesta diferència estadísticament significativa ($p=0.015$)(192). Entre els diversos estudis es mostren diferents A-UCA a partir dels quals és possible predir el PP i això és degut a que l'A-UCA augmenta a mida que la

gestació progressa i els en estudis l'A-UCA ha estat mesurat en diferents moments durant el segon trimestre de gestació.

Angle cervicouterí anterior en gestants portadores de cerclatge cervical

Només un estudi ha avaluat la capacitat predictiva de l'A-UCA després de la realització d'un cerclatge cervical (194). Es tracta d'un estudi retrospectiu que inclou 142 pacients que han requerit la realització d'un cerclatge tipus Mc Donald (92.3%) o Shirodkar (7.7%) per indicació ecogràfica, història obstètrica o per exploració física a una edat gestacional mitja de 17.4 SA. En aquest estudi es definien les indicacions de la següent manera:

- Cerclatge indicat per història obstètrica: Incompetència cervical documentada en gestació prèvia i part abans de les 34SA.
- Cerclatge indicat per ecografia: Antecedent de part abans de les 34SA i LC<25mm en la actual gestació
- Cerclatge indicat per exploració física: Dilatació cervical inferior a 2cm abans de les 24SA.

La mesura de la LC i de l'A-UCA després de la inserció del cerclatge en aquest estudi es va realitzar sempre abans de les 28SA. Els resultats mostren com tant la LC com l'A-UCA són bons predictors de PP abans de les 34SA tot i que la OR per a un A-UCA > 108° és de 35.1 (95% IC 7.7 a 160.3) mentre que la OR per a una LC <25mm és de 4.7 (95% IC 1.8 a 12.2).

Angle cervicouterí anterior en gestants portadores de pesari cervical

Cap estudi ha avaluat la capacitat de predicció de PP, de l'A-UCA per ecografia, en pacients portadores de pesari cervical. Existeix un estudi amb ressonància magnètica nuclear (RMN) que es discutirà més endavant (195).

3.2.3 Angle cervicouterí posterior

L'angle cervicouterí posterior (P-UCA) és aquell format per l'àrea compresa entre la línia que ressegueix el canal endocervical i la paret uterina posterior o segment uterí posterior (Figura 17) (196).

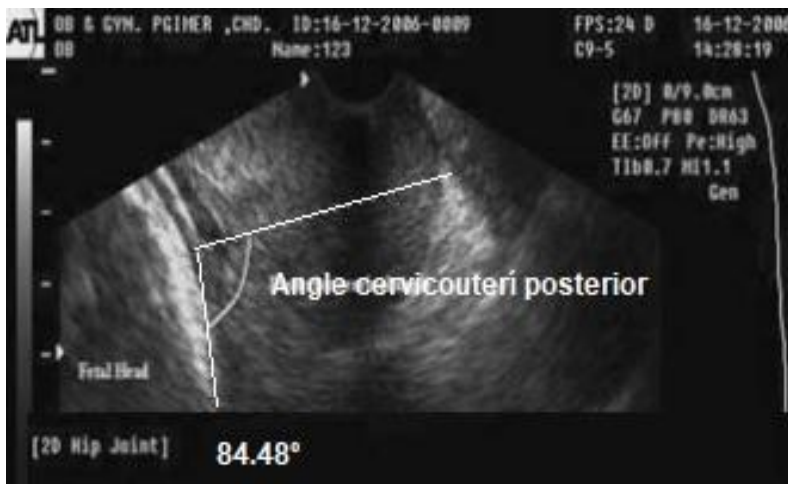


Figura 16. Angle cervicouterí posterior mesurat per ecografia transvaginal. Adaptat de Keepanasseril, A.; et al. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2007; 47: 389-393

El P-UCA ha estat estudiat principalment en el context de la inducció del part mostrant com angles més obtusos es correlacionen amb major èxit de la inducció i per tant de part per via vaginal (196–198).

Pel que fa a la predicció de part prematur, només existeix un estudi dissenyat per valorar la capacitat predictiva del P-UCA (199). Es tracta d'un estudi prospectiu de 80 gestants amb diagnòstic de RPM-P entre 28 i 34 SA en les que en el moment de l'ingrés hospitalari es realitza la mesura de la LC i del P-UCA amb l'objectiu de correlacionar aquests paràmetres amb els dies de latència des de l'ingrés fins al part. En aquest estudi es mostra com la LC no es correlaciona amb la latència fins al part mentre que el P-UCA sí que hi presenta una correlació estadísticament significativa, essent major el risc de PP com més obtús és el P-UCA. Mitjançant les corbes ROC (Receiver Operator Curves) un P-UCA de 113 té una S del 80.4% i una E del 65.5% per al part en les 48 hores posteriors a l'ingrés.

Angle cervicouterí posterior en gestants portadores de pesari cervical

Cap estudi ha avaluat la capacitat de predicció de PP, del P-UCA per ecografia, en pacients portadores de pesari cervical.

3.2.4 Índex de consistència cervical

L'índex de consistència cervical (CCI) es mesura mitjançant ecografia transvaginal a través de la obtenció del diàmetre cervical anteroposterior en dos moments: basal (AP) i durant l'aplicació de pressió sobre el cèrvix a través del transductor transvaginal (AP'). L'índex es calcula de la següent manera: $(AP'/AP) \times 100$ (Figura 17). El CCI pretén estimar la rigidesa del cèrvix i per tant com més compressible sigui, menys rígids seran els teixits cervicals i més baix serà el CCI (200).

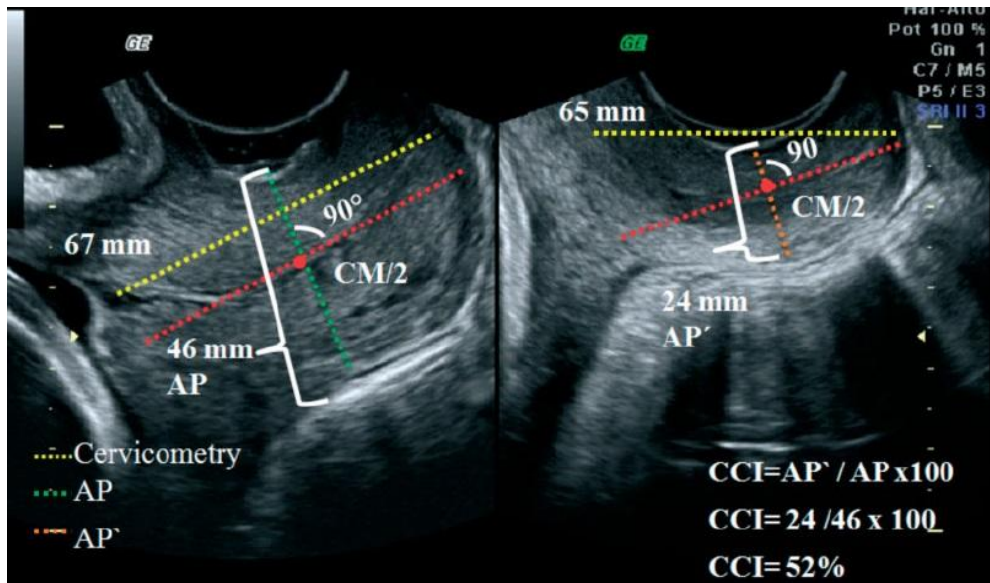


Figura 17. Índex de consistència cervical mesurat per ecografia transvaginal. Adaptat de Parra-Saavedra, M; et al. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011; 38: 44-51.

El CCI és una mesura reproducible amb una baixa variabilitat intra i interobservador (200). El valor del CCI té una relació inversa amb l'edat gestacional, indicant que a menors setmanes de gestació el cervix posseeix major consistència (200). El primer estudi publicat el 2011 mostra una elevada capacitat predictiva del CCI per a PP abans de les 34 SA amb una AUC de 0.943 i una sensibilitat del 64% (per a una taxa de falsos positius del 5%). En aquest estudi, per a les mateixes consideracions, la sensibilitat de la LC era del 9%. Dos estudis recents posteriors ofereixen uns resultats similars, indicant que el CCI és millor predictor que la LC tant en població de baix risc com en la d'alt risc de PP (201,202).

Índex de consistència cervical en gestants portadores de pesari cervical

Cap estudi ha avaluat la capacitat de predicció de PP del CCI en pacients portadores de pesari cervical.

3.2.5 Índex de consistència de longitud cervical

L'índex de consistència de la LC (CLCI) es mesura mitjançant ecografia transvaginal a través de la obtenció de la LC en dos moments: basal (LC) i durant l'aplicació de pressió sobre el cèrvix a través del transductor transvaginal (LC') (203). L'índex es calcula de la següent manera: $(LC'/LC) \times 100$ (Figura 18).



Figura 18. Índex de consistència de longitud cervical mesurat per ecografia transvaginal. Adaptat de M-Hyodo, H; et al. *Ultrasound Med Biol*, 2013; 39: 1320-1322.

Aquest índex pretén estimar la rigidesa del teixit cervical i per tant com més s'allargui el cèrvix amb la pressió exercida, menys rígids seran els teixits cervicals i més elevat serà el CLCI. Només existeix un treball que estudiï aquest índex mostrant com el CLCI augmenta a mida que avança la gestació i que aquest es

correlaciona amb la consistència subjectiva obtinguda per exploració cervical digital. Malauradament els autors d'aquest estudi no disposaven dels resultats del part de les pacients estudiades i per aquest motiu no es va poder establir la capacitat predictiva d'aquest índex.

Índex de consistència de longitud cervical en gestants portadores de pesari cervical

Cap estudi ha avaluat la capacitat de predicció de PP del CLCI en pacients portadores de pesari cervical.

3.3 Ecografia cervical 3D

- Volum cervical

El remodelat cervical abans de l'inici del treball de part comporta canvis que es reflecteixen en la longitud i en el volum cervical (204). El volum cervical es pot obtenir multiplicant els 3 diàmetres del cèrvix, de forma perpendicular entre ells i ajustant el resultat per un factor corrector depenent de l'òrgan que es mesuri (205,206). Una forma més precisa de calcular el volum d'un òrgan és mitjançant el sistema VOCAL (Virtual Organ Computer-aided Analysis). Aquest programari ha estat dissenyat per General Electrics-Kretz i permet l'adquisició semiautomàtica de volums de l'òrgan desitjat per mitja de la rotació seqüencial des d'un punt determinat (Figura 19) (207,208). Aquest sistema és més adequat ja que la corba

d'aprenentatge és curta i és una tècnica precisa i reproduïble amb una baixa variabilitat inter i intraobservador (209–211).

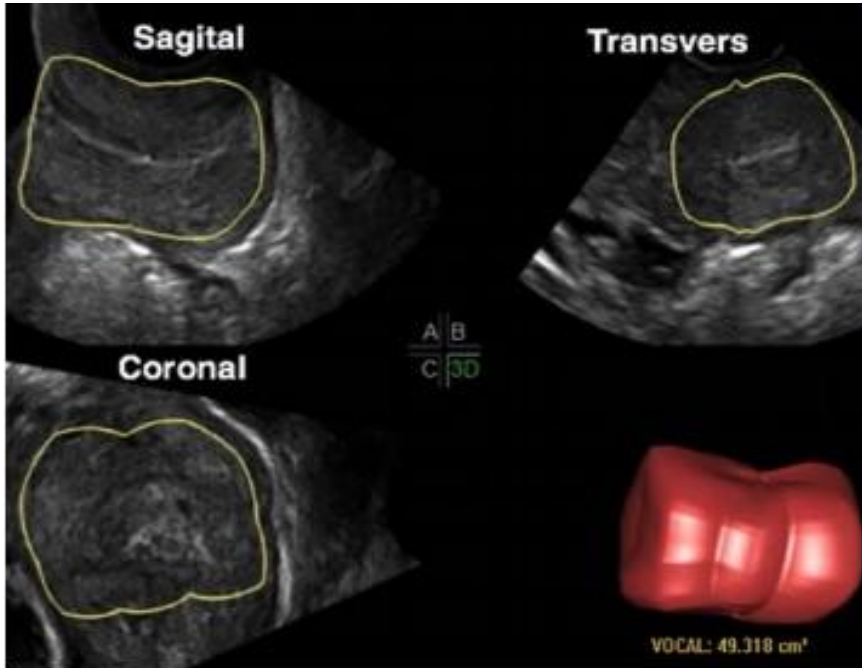


Figura 19. Volum cervical mesurat per VOCAL.. Adaptat de Ahmed, A; et al. J Ultrasound Med. 2017; 36: 2209-2217.

El volum cervical posseeix una capacitat de predir PP <36 SA similar a la de la LC i la combinació dels dos paràmetres millora la predicció (Taula 6) (212).

Taula 6. Detecció de PP<36SA mitjançant longitud i/o volum cervical mesurat a les 20-24 SA. Adaptat de Park IY, et al. Ultrasound Med Biol. 2011; 37: 1039-1045

Detecció de PP <36 SA	Sensibilitat	Especificitat
Longitud cervical ≤ 29 mm	42.8%	87.0%
Volum cervical $\leq 25\text{cm}^3$	42.9%	86.9%
LC ≤ 29 mm ó Volum cervical $\leq 25\text{cm}^3$	57.1%	87.3%

D'aquesta manera, volums cervicals menors es correlacionen amb major risc de PP.

En pacients amb cerclatge cervical indicat per història obstètrica o per longitud cervical ecogràfica, el volum cervical mesurat a les 20-24SA és un predictor independent de part prematur amb un hazard ratio de 0.357 (95% IC: 0.136-0.941)(213).

Volum cervical en gestants portadores de pesari cervical

Cap estudi ha avaluat la capacitat de predicció de PP del volum cervical per ecografia 3D en pacients portadores de pesari cervical.

3.4 Avaluació de la vascularització cervical

- Power Doppler en 3D

El Power Doppler utilitza el Doppler i la tecnologia 3D per representar gràficament la vascularització i és una de les tècniques més precises per estimar la vascularització d'un teixit (214). Per aquest motiu ha estat principalment utilitzat en l'estudi de neovascularitzacions en oncologia (215). En obstetrícia existeixen estudis d'invasió placentària i en la circulació entre fetus en cas de gestacions gemel·lars (216,217).

- Càlcul de la vascularització i perfusió sanguínia

El principal sistema per a la estimació de la vascularització és el VOCAL basat en el el power Doppler 3D (218). Per a la correcta adquisició de la vascularització, cal

introduir el transductor a la vagina evitant exercir excessiva pressió sobre el cèrvix. Una vegada s'obté una imatge completa del canal cervical seguint les recomanacions per a la mesura de la LC (179), cal activar el power Doppler i posteriorment el mode 3D. En aquest moment cal definir les característiques per a la determinació del volum cervical i del power Doppler (angle de rastreig i resolució). Una vegada el rastreig està finalitzat apareixeran els talls obtinguts de forma consecutiva on haurem de delimitar la estructura que volem estudiar, en aquest cas el cèrvix uterí. En finalitzar la delimitació completa dels talls del cèrvix se'ns mostrarà el volum cervical i el càlcul dels índexs vasculars corresponents a la zona estudiada (Figura 20) (219).

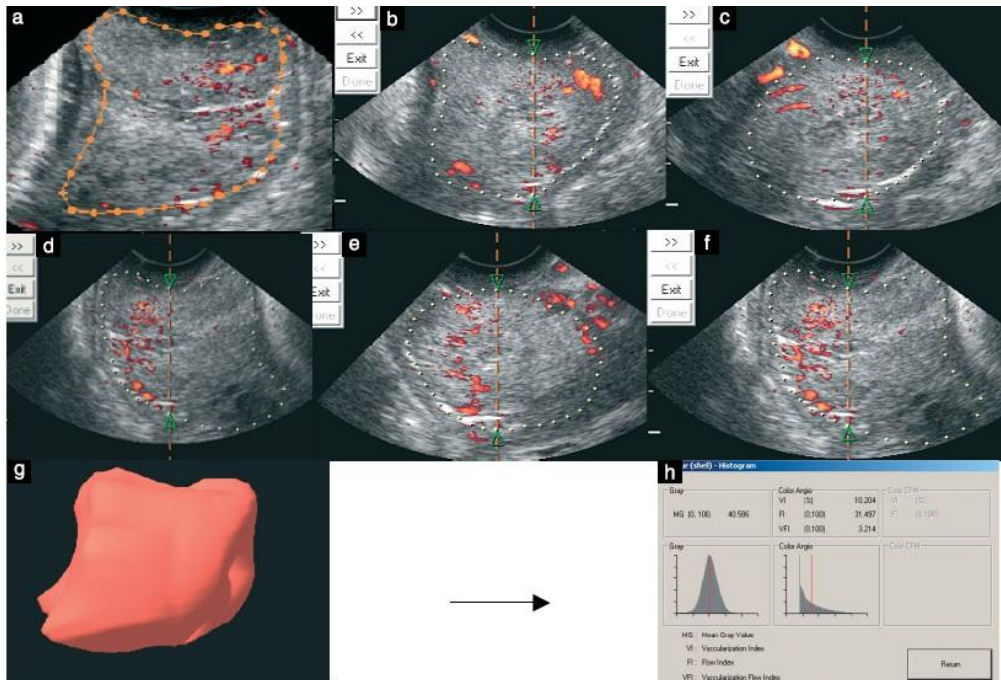


Figura 20. Volum cervical i índexs vasculars mesurats per VOCAL. Adaptat de Rovas L, et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28: 761-767.

El càlcul dels índexs vasculars s'obté per mitjà de l'emmagatzematge de la informació en vòxels (unitats més petita de mesura de volum). El VOCAL té en consideració tres tipus de vòxels:

- Vòxels blanc/negre: Informació 3D en escala de grisos.

- Vòxels en color: Informació del power Doppler en 3D.

- Vòxels de fons o basals: Delimiten el volum a estudiar i no contenen informació ecogràfica.

La comparació dels vòxels permet el càlcul d'un histograma consistent en una escala de grisos (MG) i els índexs vasculars (VI, VFI i FI) (220):

- Escala de grisos (MG): Fa una mitja dels grisos en els vòxels obtinguts i assigna un valor entre 0 i 100. Els valors més elevats són hipocogènics i els més baixos hiperecogènics (221,222).

- Índex de vascularització (VI): Nombre de vòxels color/(vòxels totals-vòxels de fons). Reflecteix el nombre de vòxels color en un volum estudiat per tal d'estimar el nombre de vasos sanguinis continguts en un volum determinat. S'expressa en percentatge i té una bona correlació amb la densitat vascular real del teixit. Aquest índex és especialment útil per determinar variacions en el nombre de vasos sanguinis en processos neoplàsics o inflamatoris.(223).

- Índex de flux (FI): Intensitat mitja dels vòxels color/vòxels color. No té magnitud i el seu valor es troba entre 0 i 100. Aquest índex estima la quantitat de flux en un teixit per mitjà de la intensitat del power Doppler en una regió determinada. El VI no es correlaciona necessàriament amb el nombre de vasos en un teixit (223).

- Índex de flux-vascularització (VFI): Intensitat mitja dels vòxels color/(vòxels totals-vòxels de fons). El seu càlcul s'obté a partir dels dos anteriors de la següent manera: $FI \times FI/100$. Aquest índex estima de forma combinada el nombre de vasos i la quantitat de flux en aquests vasos, per a un teixit determinat (223).

Aplicacions dels índexs vasculars

En els òrgans genitals femenins, els índexs vasculars han estat estudiats en el context de masses annexials, endometri i cèrvix uterí, principalment en context de processos neoplàsics, mostrant un augment significatiu de tots els índexs vasculars en casos de processos neoplàsics malignes, principalment del VI que reflecteix l'augment de la neovasculatura pròpia d'aquesta entitat (224–226).

En la gestació, els índexs vasculars han estat estudiats en diversos contextos com la predicció de l'inici del treball de part (a terme i preterme) i l'avaluació de la perfusió placentària en fetus amb restricció de creixement (CIR).

Els índexs vasculars han mostrat una bona reproduïbilitat inter i intraobservador amb coeficients de correlació al voltant de 0.70-0.90 (227–229).

- Predicció de l'inici de treball de part: En gestacions a terme, el FI es troba augmentat en les pacients que presentaran un part d'inici espontani abans de 48 hores, amb una precisió similar a la de la LC o l'exploració digital cervical amb el test de Bishop (227). En gestacions amb LC curta abans de les 35 SA, els índexs VI i VFI es troben augmentats en aquelles gestants que presenten contraccions en comparació amb les gestants amb LC curta asimptomàtiques, tot i no haver diferències entre grups pel que fa a la LC (Figura 21) (230).

Variable	Group	Mean	<i>p</i> ^a
Cervical volume, cm ³	1	12.900	.005
	2	17.168	
VI, %	1	15.939	<.001
	2	4.369	
FI	1	30.311	.006
	2	33.581	
VFI	1	4.878	<.001
	2	1.514	

Group 1 indicates women with threatened preterm labor; and group 2, women with an asymptomatic short cervix.

^aStudent *t* test.

Figura 20. Índexs vasculars en gestants amb LC curta asimptomàtica (2) i en gestants amb LC curta i contraccions (1). Adaptat de De Diego R, et al. J Ultrasound Med. 2014; 33: 673-679.

- Perfusió placentària en fetus CIR: Només un estudi ha avaluat els índexs vasculars en aquesta situació clínica mostrant com tots els índexs es troben reduïts significativament en placentes de fetus CIR en comparació amb fetus de creixement normal (231).

Limitacions dels índexs vasculars

Els índexs vasculars es poden veure influenciats pel moment en què es mesurin, pel temps d'adquisició, pels moviments de la sonda o del teixit estudiat i pel flux fisiològic que consta de sístole i diàstole. Per tal de minimitzar els errors que puguin comportar aquests aspectes cal reduir els moviments innecessaris i executar el rastreig ecogràfic en el menor temps possible. Es considera que l'augment de flux present en la sístole no afecta ja que durant el procés d'adquisició és probable que els temps de sístole i diàstole quedin compensats durant el rastreig per a l'adquisició del volum. S'ha de tenir en compte que per a l'adquisició del volum cal utilitzar sempre la mateixa configuració i metodologia per tal d'obtenir resultats comparables (232,233).

Índexs vasculars en pacients portadores de pesari cervical

Cap estudi ha avaluat la capacitat de predicció de PP dels índexs vasculars per ecografia 3D en pacients portadores de pesari cervical.

3.5 Ressonància magnètica

L'exploració del cèrvix uterí amb ressonància magnètica nuclear (RMN) permet delimitar les diferents estructures del teixit uterí segons la intensitat de la imatge obtinguda (234). L'avaluació de l'estroma cervical per RMN permet estimar el contingut de líquid extracel·lular (edema) així com els canvis secundaris a la remodelació cervical que precedeix l'inici del treball de part (235,236). Aquests canvis consisteixen en un augment progressiu de la intensitat durant les setmanes que precedeixen a la instauració del treball de part (Figura 21) (237). En gestacions portadores de cerclatge cervical per incompetència cervical, l'augment de la intensitat de la imatge obtinguda per RMN permeten predir el fracàs del cerclatge (238).

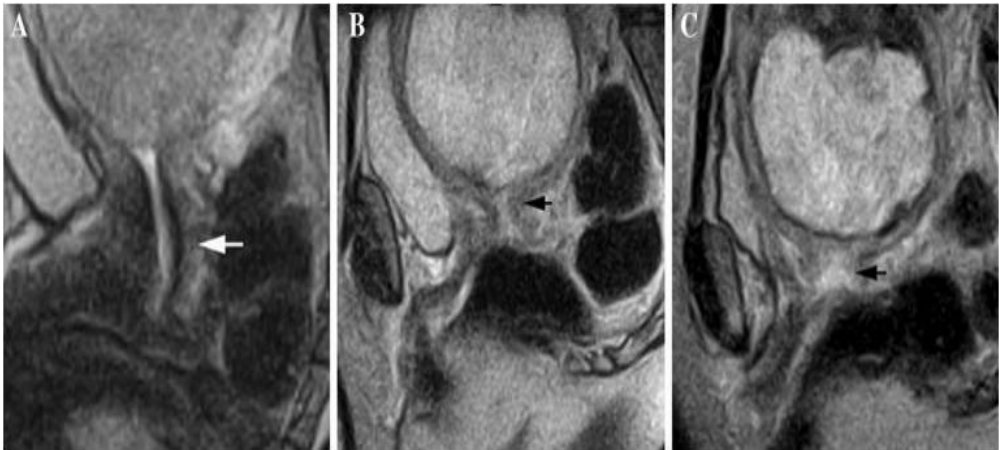


Figura 21. Imatges cervicals en gestants amb poca (A), intermèdia (B) i avançada (C) remodelació de l'estroma cervical. Adaptat de De Tejada B, et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011; 24: 1392-97.

Amés de la informació obtinguda per mitjà de la intensitat de les imatges de RMN, es poden obtenir biometries del cèrvix uterí per tal d'establir el risc de PP, com la LC. La LC per RMN és possible de realitzar després d'obtenir un tall sagital mig del cèrvix. La LC per RMN és bona predictora de PP però de poca aplicabilitat clínica degut a que la LC ecogràfica resulta més accessible i senzilla d'obtenir (234).

RMN en pacients portadores de pesari cervical

Només existeix un treball publicat que estudiï el cèrvix per RMN en portadores de pesari (195). En aquest estudi s'inclouen 54 pacients amb $LC \leq 25$ mm entre les 17 i 31 SA (gestants simptomàtiques i asimptomàtiques) i el pesari s'insereix a una edat gestacional mitja de 26.0 SA. L'exploració cervical per RMN es realitza abans i després de la inserció del pesari i es repeteix aproximadament 4 i 8 setmanes després. Aquest estudi mostra com l'A-UCA es modifica de forma significativa després de la inserció del pesari (de 148° a 133°), esdevenint més agut. En les 46 pacients que van presentar un part després de les 34 SA l'A-UCA es va aguditzar de forma estadísticament significativa, passant de 146° a 132° ($p < 0.01$). Pel contrari, en les 8 pacients que van presentar un part per sota de les 34SA, el canvi d'angle no va ser estadísticament significatiu, passant de 152° a 143° ($p > 0.05$) (Figura 22). Aquesta troballa va en la mateixa direcció que els estudis publicats recentment en gestants sense pesari cervical.

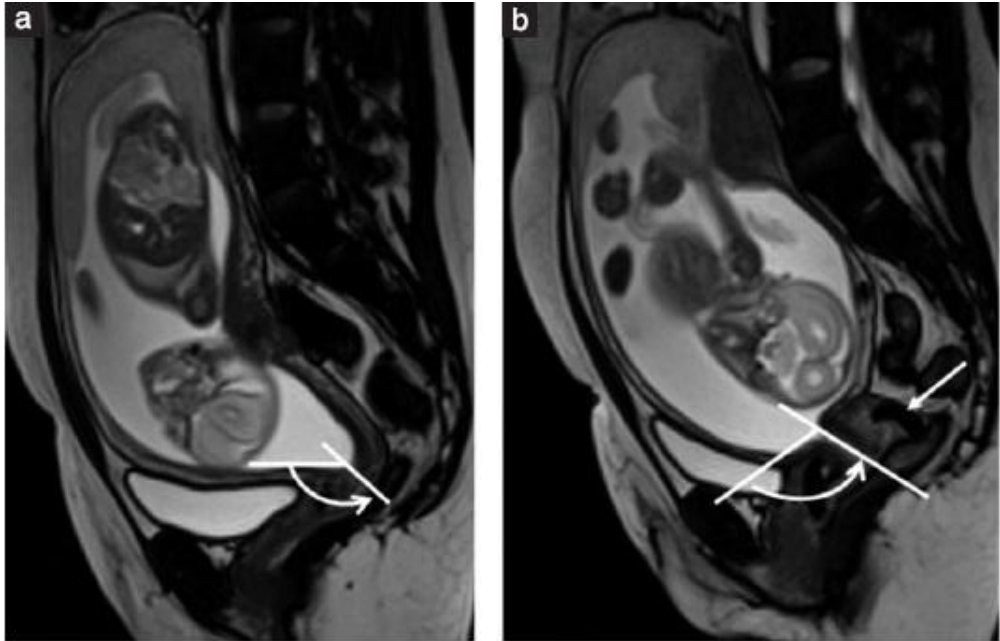


Figura 22. Angle cervicouterí anterior abans (a) i després (b) de la inserció del pesari cervical.

Adaptat de Cannie M, et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42: 426-433.

En aquest estudi mostren com la col·locació del pesari comporta l'aparició d'edema cervical de forma immediata en el 4.5% de pacients i aquesta xifra augmenta fins al 38.6% de pacients passades 8 setmanes de la inserció.

Una altra dada important presentada en aquest estudi és la taxa d'inserció de pesari fallida, que pot arribar a ser del 15% i com durant el control gestacional es pot requerir de posicionament del pesari en un altre 15% de casos.

3.6 Biomarcadors

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

- Fibronectina fetal

La fFN és una glicoproteïna que participa en la implantació del blastocist a l'endometri i en el procés de placentació en el primer i segon trimestre de gestació. Per aquest motiu es sol trobar en quantitats variables en la secreció cervicovaginal abans de les 20SA. Posteriorment, no és freqüent detectar fFN fins al moment en que s'inicien els canvis que condueixen a l'inici del treball de par, al voltant de les 37 SA. La detecció de fFN en les secrecions cervicovaginals entre les setmanes 21 i 37 s'associa a un augment de risc de PP(239). La major capacitat de predicció de la fFN es troba en les pacients simptomàtiques ja que l'alliberació de la fFN s'accentua a conseqüència de la separació de la interfase coriodesidual secundària a l'estímul mecànic de les contraccions uterines. El principal paper de la fFN rau en el seu alt valor predictiu negatiu, descartant aquelles pacients que no presentaran un PP en els següents 7 dies (240).

En pacients asimptomàtiques la capacitat predictiva és equivalent a la de la LC ecogràfica i l'associació de les dues tècniques no millora substancialment la capacitat predictiva tant en gestacions úniques com gemel·lars(241–245).

En gestacions simptomàtiques úniques la LC segueix essent la millor eina predictiva(185) mentre que en gemel·lars la LC té una baixa capacitat predictiva, per aquesta raó la fFN resulta útil en aquest últim grup de pacients (184,245,246).

- Altres biomarcadors

La phIGFBP-1 és una proteïna decidual i apareix en secrecions cervicovaginals en moments propers al part (247). La PAMG-1 és una proteïna que es troba a concentracions elevades al líquid amniòtic, i la seva detecció a vagina és útil tant pel diagnòstic de la RPMP com per a detectar les pacients amb risc de PP fins a 14 dies abans del part (248,249). Pel que fa a la predicció de PP, la PAMG-1 ha mostrat ésser superior a la phIGFBP-1, la fFN en dones asimptomàtiques (250,251) i superior a la LC en dones amb contraccions (252,253).

- Exosomes

Recentment nous biomarcadors han estat incorporats en les eines per a la predicció del part prematur. Els exosomes són micropartícules d'entre 50 i 100nm, envoltades de membrana cel·lular i que participen en la transmissió d'informació entre cèl·lules en processos degeneratius i apoptòtics. El seu contingut és heterogeni però majoritàriament consisteix en proteïnes, RNA i lípids (254) que ofereixen informació de l'estat actual de la cèl·lula que la produeix (255). Un dels avantatges que ofereix l'anàlisi dels exosomes respecte altres biomarcadors rau en

la seva capacitat de predir PP <34SA des del primer trimestre de gestació amb una S del 80% i una E del 83% (254). Aquest fet ofereix una possibilitat d'intervenir en la prevenció del PP des de moments més precoços de la gestació, però per altra banda ens està informant que els mecanismes que condueixen a la prematuritat estan presents molt abans del segon i tercer trimestre, que és el moment en el que es concentren la majoria d'intervencions per a la prevenció de PP.

3.7 Altres mètodes

- Models biomecànics computeritzats

Tres de les principals vies fisiopatològiques que condueixen al PP són la ruptura prematura de membranes, la remodelació cervical prematura i el treball de part preterme (256,257). La biomecànica juga un paper protagonista en aquestes tres vies i per tant en el desenllaç del PP i malauradament, l'estudi biomecànic de teixits *in vivo* en dones gestants no és possible. Per aquest motiu l'estudi de les forces i pressions que intervenen en aquests processos es realitzen en models biomecànics computeritzats.

Per poder desenvolupar models biomecànics adequats per a l'estudi del PP cal tenir en consideració les diferents estructures uterines però també les estructures externes que envolten i subjecten l'úter i el sòl pelvià. Els models més utilitzats en l'estudi del cèrvix uterí són aquells basats en la RMN i en la ecografia ja que no són invasius i permeten avaluar l'entorn uterí en 3 dimensions (258). Amés de l'estudi de forces, aquestes tècniques permeten extrapolar la qualitat del col·lagen a l'estroma cervical així com canvis propis de la remodelació cervical prèvia al part, com és la desorganització de les fibres de col·lagen (258,259). Els estudis de reconstrucció per RMN són més complexos d'obtenir i per aquest motiu els models per ecografia són d'elecció en gestants (258).

Estudis realitzats per ecografia mostren com l'escurçament cervical s'inicia invariablement en l'orifici cervical intern (OCI) (260) i per tant l'estudi de les pressions que actuen a aquest nivell ens informaran dels mecanismes que intervenen en l'escurçament cervical (261). No és fins a escurçaments cervicals molt avançats que l'orifici cervical extern (OCE) es troba sotmès a la pressió intrauterina (259).

Segons els models de reconstrucció per ecografia 3D, els principals factors extrínsecs que intervenen en l'augment de pressió sobre l'OCI són l'augment de pressió intrauterina (sobredistensió uterina o contraccions uterines) i l'excés d'angle cervicouterí (UCA) (262). En aquest estudi s'avalua l'efecte de l'angulació de l'eix del canal cervical respecte l'eix del cos uterí, mostrant com una angulació excessiva del cèrvix es tradueix en un augment de pressió a nivell de l'OCI. Aquest augment de pressió existeix quan l'angulació és vers la cara anterior però sobretot vers la cara posterior de la vagina i pel contrari, la pressió seria mínima quan l'UCA és de 90°, és a dir, quan l'eix cervical i uterí es trobin alineats (Figura 23 i 24) (262).

A nivell clínic, la presència d'A-UCA o P-UCA obtusos en l'ecografia transvaginal comportaria un augment de risc de PP degut a un estrès excessiu sobre el teixit cervical, el qual quedaria minimitzat quan ambdós angles es trobessin prop de 90°. Aquesta afirmació és congruent amb els estudis comentats prèviament en referència a l'angle cervicouterí i el risc de PP (190,192–195,198).

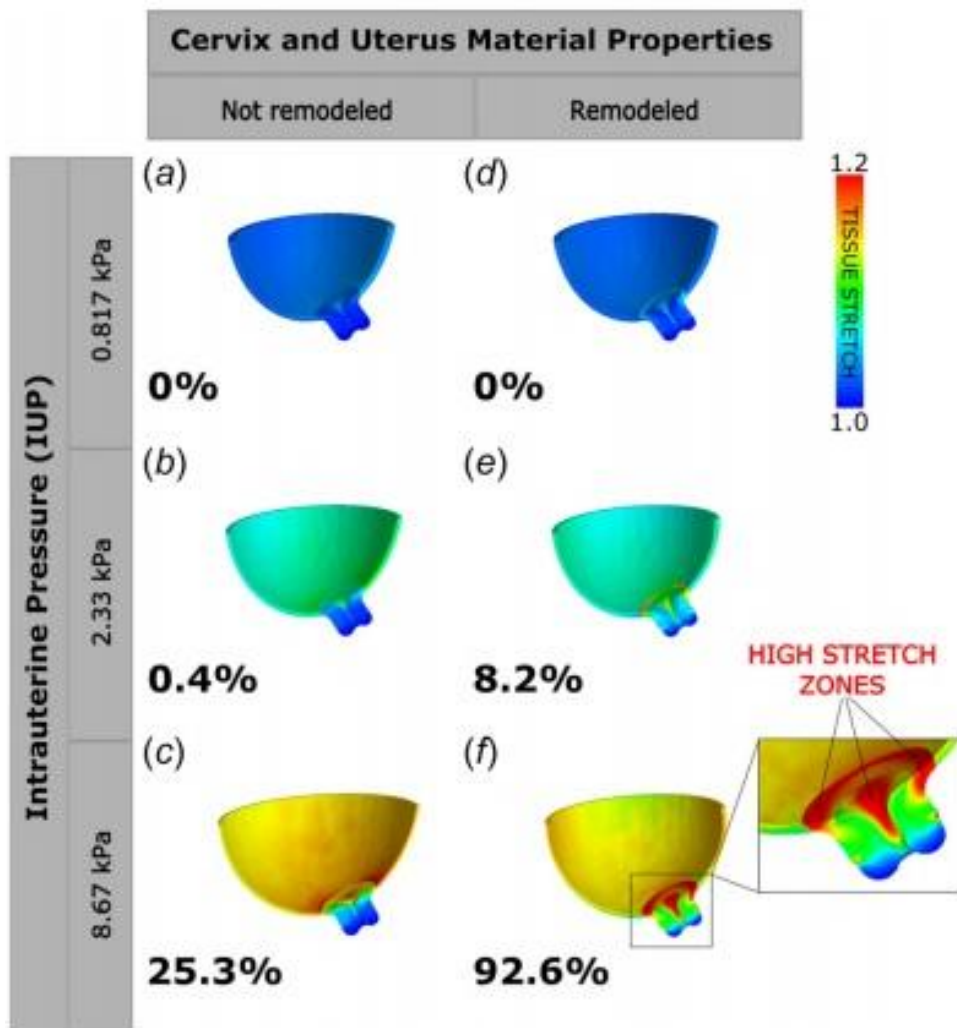


Figura 23. Estrés experimentat pel teixit cervical segons diferents edats gestacionals, intensitats de pressió intrauterina i segons el grau de remodelació del teixit cervical. (a) i (d), pressió basal a 25 SA; (b) i (e), pressió basal a 40 SA; (c) i (f), a terme durant la contracció uterina. L'estrés en el teixit cervical es concentra a nivell de l'OCI i el teixit segmentari circumdant. L'estrés augmenta en els cèrvixs que han patit remodelació i a mida que avança la gestació. Adaptat de Westervelt AR, et al. J Biomech Eng. 2017; 139 (5).

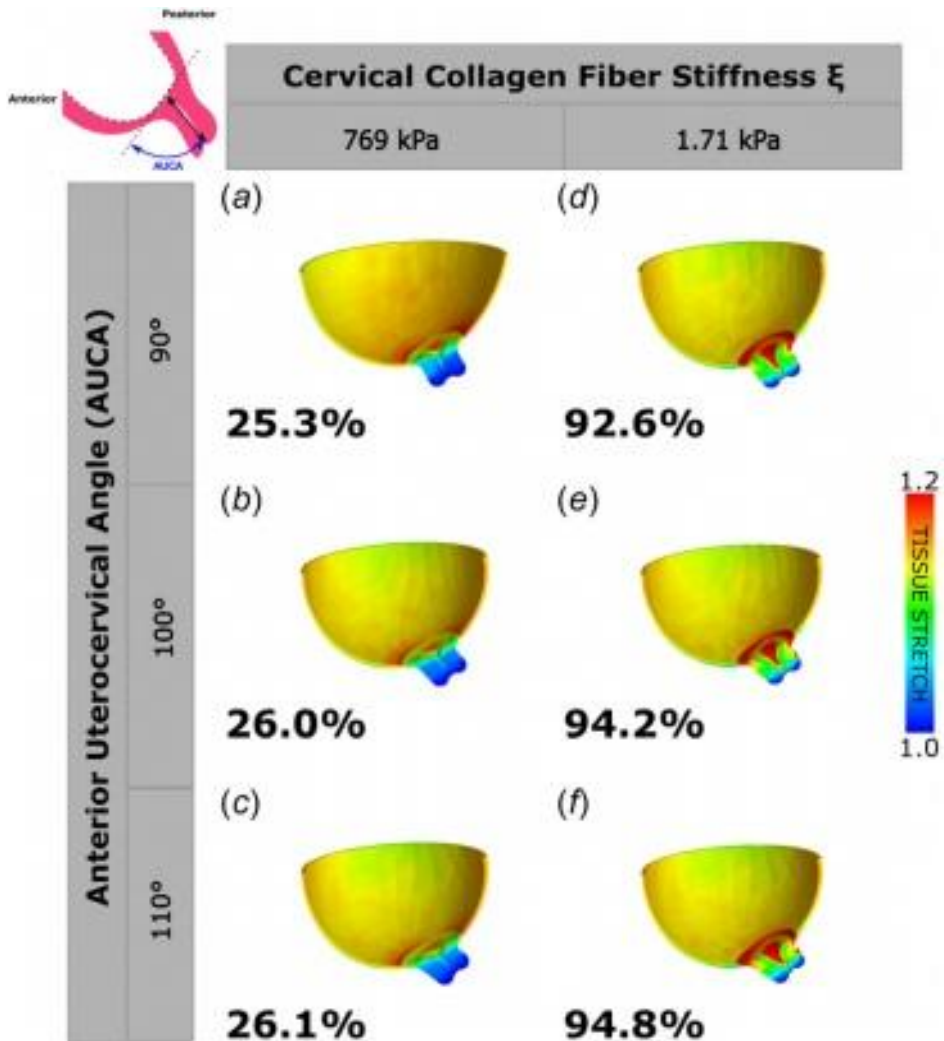


Figura 24. Estrès experimentat pel teixit cervical segons diferent angle cervicouterí anterior i pressió intrauterina. (a) i (d), A-UCA 90°; (b) i (e), A-UCA 100°; (c) i (f), A-UCA 110°. L'estrès en el teixit cervical augmenta en els cèrvixs amb major angle cervicouterí i amb major pressió intrauterina. Adaptat de Westervelt AR, et al. J Biomech Eng. 2017; 139 (5).



4 PREVENCIÓ DEL
PART PREMATUR

4. PREVENCIÓ DEL PART PREMATUR

4.1 Prevenció primària

Consisteix en la detecció i eliminació d'aquelles condicions epidemiològiques que predisposin al PP. Alguns dels factors de risc corresponen a condicions pròpies de cada gestant com l'edat, l'índex de massa corporal, la raça o l'antecedent de part prematur i en aquests casos no serà possible intervenir per millorar el pronòstic. Aquest fet, sumat a que només un 25-30% de les gestants posseeixen factors de risc detectables abans de forma precoç, condiona que la prevenció primària tingui un impacte reduït en la reducció de part prematur (5,6).

Les estratègies de prevenció primària efectives són les següents:

- Evitar gestacions múltiples en les teràpies de reproducció assistida.
- Evitar períodes intergenèsics inferiors a 6 mesos.
- Evitar tabaquisme durant la gestació i facilitar la deshabitació tabàquica en dones amb desig genèsic.
- Evitar situacions extremadament estressants psicològica i/o físicament.

4.2 Prevenció secundària

La prevenció secundària consisteix en la detecció precoç d'una situació existent en una persona, de forma asimptomàtica i que comporta un augment de risc si no es tracta correctament(80). En el context de PP, ens referim a les següents condicions:

- Marcadors ecogràfics de risc de part prematur (LC curta, UCA obtusos, consistència cervical reduïda i la resta de marcadors referits en el capítol anterior).
- Marcadors bioquímics de risc de part prematur (fFN, PAMG-1, exosomes i tots els referits en el capítol anterior).
- Bacteriúria asimptomàtica
- Malaltia periodontal
- Vaginosi bacteriana

Una vegada identificades les condicions que suposen un augment de risc de PP cal disposar de les eines de prevenció secundària adequades i eficaces per a cada situació. A continuació descriurem les principals eines disponibles i el context en el que poden ser aplicades.

4.2.1 Tractament de la bacteriúria asimptomàtica

La bacteriúria asimptomàtica predispone al PP i a la infecció urològica ascendent en forma de pielonefritis. El tractament antibiòtic de les pacients amb bacteriúria asimptomàtica disminueix la incidència de PP i per aquest motiu es recomana el cribatge poblacional de la bacteriúria en les gestants (150,263).

4.2.2 Malaltia periodontal

La última revisió Cochrane posa de manifest que no existeix un clar consens sobre el tractament adequat de la malaltia periodontal ni que el seu tractament redueixi la taxa de PP o altres resultats perinatals adversos (264).

4.2.3 Vaginosis bacteriana

Igualment controvertit resulta el tractament sistemàtic de la vaginosis bacteriana ja que els estudis publicats mostren resultats contradictoris. Per altra banda, en els casos de pacients simptomàtiques i amb cèrvix curt si que es recomana el tractament de la vaginosis bacteriana (265,266).

El cribatge poblacional de la vaginosis bacteriana, per tant, no està indicat en població general, però sí en població d'alt risc de PP (LC curta) o d'alt risc de malalties de transmissió sexual (152,267–269).

Probablement el tractament més adequat de la vaginosis és la clindamicina (270).

4.2.4 Cerclatge cervical

El cerclatge cervical és l'estratègia principal de prevenció de PP que s'ha utilitzat en els últims 50-60 anys. Existeixen dues tècniques principals, sense grans diferències entre elles pel que fa a la efectivitat: Mc Donald i Shirodkar(271–273). És àmpliament acceptat que el mecanisme d'acció principal del cerclatge consisteix en alentir l'escurçament cervical progressiu així com aïllar les membranes fetals del tracte genital inferior, evitant així la infecció ascendent i la inflamació intraamniòtica (274).

La indicació clàssica del cerclatge és la incompetència cervical, definida com la pèrdua de ≥ 3 gestacions de 2n-3r trimestre sense contraccions objectivades. En els últims anys, amb la introducció de la LC en la determinació del risc de PP, les indicacions del cerclatge han anat concretant-se(272,275).

- **Cerclatge indicat per història materna o cerclatge profilàctic:** En gestants amb ≥ 3 pèrdues gestacionals tardanes o bé ≥ 3 parts < 34 SA, la col·locació d'un cerclatge entre les 14 i les 16SA ha mostrat reduir la incidència de PP del 32 al 15% (276). No obstant, en aquells casos amb antecedent de conització cervical o malformació uterina, el cerclatge no ha demostrat ser efectiu en reduir el risc de prematuritat (277–279). En gestacions gemel·lars, el cerclatge cervical indicat per història materna no ha demostrat reduir la taxa de PP (280).

- **Cerclatge indicat per ecografia o cerclatge terapèutic:** L'ús del cerclatge cervical en gestacions úniques o gemel·lars amb LC curta sense antecedents de part prematur no ha demostrat millorar el pronòstic i fins i tot podria incrementar el risc de PP en les gestacions gemel·lars (280–282). No obstant, en els casos amb antecedent de ≥ 1 pèrdua gestacional o PP<34SA acompanyat de LC<25 mm, el cerclatge suposa una reducció de la taxa de PP(281,283).

- **Cerclatge indicat per exploració física o cerclatge d'emergència:** Aquesta categoria es defineix per la presència d'una dilatació cervical ≥ 1 cm entre les setmanes 14 i 26 de gestació. El cerclatge en aquest grup de gestants ha demostrat una reduir la taxa de PP 67% al 38%, aconseguint a la vegada, millorar el pronòstic perinatal i neonatal (284,285). En gestacions gemel·lars el cerclatge en aquesta indicació mostra resultats favorables, amb reducció del risc de PP al voltant del 50% (per a 34, 32, 28 i 24 SA) i reducció de la morbimortalitat neonatal del 50-60% (286–289).

4.2.5 Progesterona

La Pg és el tractament més freqüentment utilitzat en la prevenció del PP. Es pot administrar per via oral, vaginal, rectal o intramuscular i la seva acció principal consisteix en el manteniment de la quiescència o repòs miometrial (290). A la vegada, la Pg actua impedit l'acció estimulante de les PG i de l'oxitocina, impedit així la presència de contraccions i l'escurçament cervical subseqüent (291).

La Pg ha demostrat ser efectiva en diversos escenaris clínics, reduïnt el risc de prematuritat al voltant del 50% en gestants amb LC curta i en gestants d'alt risc per antecedent de PP amb i sense LC curta (292,293,293–296). Alguns d'aquests estudis han mostrat amés, una reducció de la morbimortalitat neonatal (293,295,296). Un metanàlisi per dades individuals originals publicat recentment mostra com la Pg redueix el risc de PP un 40% en gestacions amb LC<25mm i millora de forma significativa el pronòstic neonatal (297). En gestacions gemel·lars asimptomàtiques amb cèrvix curt, existeixen diversos assajos clínics que no demostren reducció del PP ni de la morbimortalitat neonatal (69,298–301). Pel contrari, el 2015 es va publicar l'STOPPIT Trial que tampoc demostrava reducció de la incidència del PP però sí una reducció dels esdeveniments perinatals adversos. Posteriorment es va plantejar la hipòtesi que en gestacions gemel·lars potser era necessària una dosi més elevada de Pg i el 2016 i 2017 es van publicar dos assajos clínics amb 400mg/dia de Pg mostrant reducció de la prematuritat i millora del resultat perinatal (302,303).

4.2.6 Pesari cervical

El pesari cervical com a tractament de la incompetència cervical va ser presentat per primera vegada el 1959 (304). El mecanisme d'acció no es coneix amb certesa, però sembla que el pesari ofereix suport estructural a la unió cervicouterina alliberant pressió exercida sobre l'OCI per mitjà de l'angulació del cèrvix cap a la cara anterior o posterior de la vagina (195,305,306). Una altra mecanisme que explicaria l'acció del pesari seria l'allargament del cèrvix i l'edema de l'estroma cervical, que conduiria a un aïllament de la cavitat intrauterina de l'ambient exterior (188,195,307). 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).

Diverses sèries de casos i estudis casos controls es van publicar posteriorment, mostrant resultats esperançadors i vas ser el 2003 que la Dra Arabin va presentar el primer treball que considerava la LC com a criteri d'inclusió (306,308,309). Es tractava d'un estudi de casos-controls prospectiu amb gestacions úniques i gemel·lars que mostrava una reducció significativa de la taxa de prematuritat amb l'ús del pesari en ambdós grups, en comparació amb controls.

La Dra. Arabin presentava un conflicte d'interès amb els resultats del seu treball ja que ella era la propietària de l'empresa que comercialitza el pesari utilitzat en l'estudi.

El 2012 es van publicar el primer assaig clínic randomitzat sobre l'ús del pesari en gestacions amb LC curta, amb un grup control sense tractament (189). Aquest estudi, el PECEP Trial, va ser publicat pel nostre grup a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Quan el pesari es troba inserit a la vagina, al voltant del cèrvix, genera una ombra que no permet la mesura de la LC per cal altra via que no sigui introduint la sonda transvaginal dins del pesari fins a contactar amb el cèrvix (Figura 25). Una vegada resolt aquest inconvenient, permetia realitzar seguiment ecogràfic de la LC en les gestants portadores de pesari cervical (181).

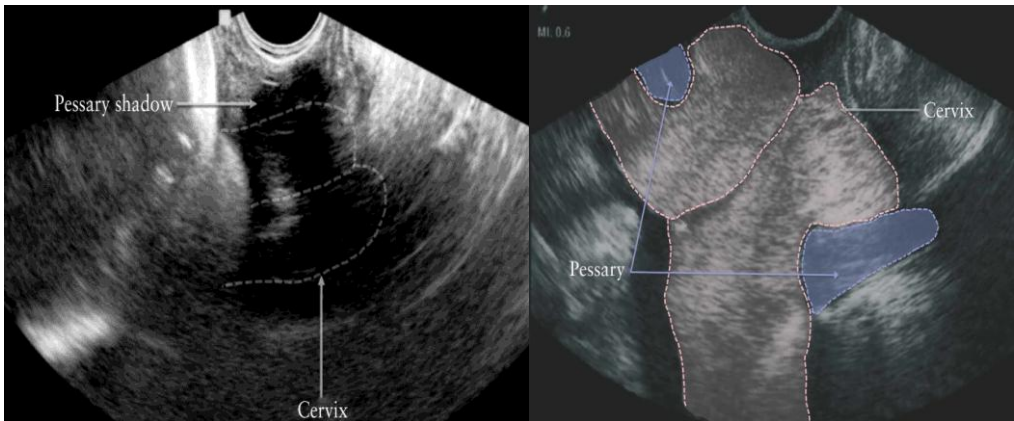


Figura 25. Imatge ecogràfica del cèrvix en pacient portadora de pesari. A la esquerra ombra del pesari sobre el cèrvix amb la tècnica ecogràfica convencional. A la dreta, cèrvix visualitzat correctament amb el pesari al voltant (en blau) mitjançant la nova tècnica descrita. Adaptat de Goya M et al., Ultrasound ObstetGynecol. 2011;38(2):205-9.

El seguiment de la LC permet comprovar la correcta col·locació del pesari al voltant del cèrvix, així com ajustar el maneig més intensiu (tocolisi i/o corticoides) en aquelles que presentin un escurçament cervical ràpid després de la inserció del pesari. Aquest control permetia igualar el maneig de les pacients del grup pesari al de les pacients del grup control.

L'estudi PECEP comparava la taxa de PP en pacients portadores de pesari cervical respecte a un grup control, el qual rebia seguiment estret i cap altre tractament afegit. El criteri d'inclusió consistia en la LC ≤ 25 mm a les 18-22SA i objectiu principal era demostrar una reducció de la taxa de PP <34SA.

Els resultats van mostrar una reducció del 75% de la taxa de PP <34 SA (del 27% al 6%) (Figura 26) amés d'una menor necessitat de tractament tocolític i de l'ús de corticoides per a la maduració tissular fetal.

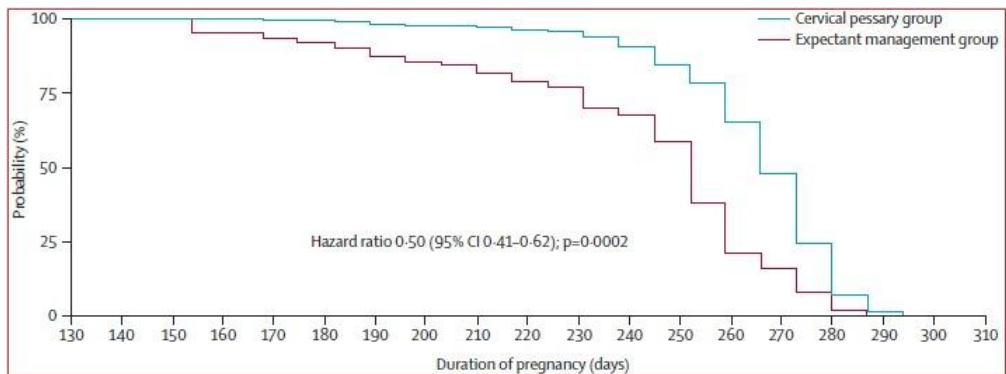


Figura 26. Corba Kaplan-Meyer de la probabilitat de no haver presentat un part en el grup pesari i en el grup control. Adaptat de Goya M et al, Lancet. 2012;379:1800-1806.

El PECEP va demostrar una millora significativa dels resultats perinatals sense mostrar augment de sagnat genital, infeccions vaginals, sèpsia o corioamnionitis.

Posteriorment a la publicació de l'estudi PECEP s'han publicat altres assajos clínics amb resultats diversos.

El primer va ser publicat el 2013 amb un disseny similar al del PECEP (310). La diferència principal entre aquest estudi i el PECEP era la taxa de prematuritat de la població d'estudi, essent més baixa que la de la espanyola, requerien d'una mida mostral al de 1.120 pacients randomitzades. Van aturar l'estudi quan duien només 108 pacients incloses degut a que la taxa de prematuritat era inclús inferior al 8% que havien considerat per calcular la mida mostral i evidentment, no van poder trobar diferències significatives pel que fa a la prematuritat o els resultats perinatals.

Posteriorment es va publicar un assaig clínic per part de la Fetal Medicine Foundation (FMF) amb un disseny similar als dos. En aquest estudi el nombre de pacients inclosos era de 932, randomitzats a pesari o conducta expectant. Els resultats no van mostrar reducció de la taxa de PP ni de resultats perinatals adversos.

Existeixen diverses diferències metodològiques respecte aquest estudi i el PECEP, com és l'ús concomitant de Pg o la falta d'entrenament de l'equip clínic que

realitzava el seguiment després de la randomització. Pel que fa a la Pg, si la pacient en algun moment presentava una LC<15 mm s'afegia Pg. Aquest fet va comportar que gairebé el 50% de les pacients havien rebut Pg en algun moment durant l'estudi. Degut a que la Pg redueix la taxa de PP en gestants amb cèrvix curt, els resultats es fan difícils d'interpretar ja que no és possible analitzar de forma individual l'efecte del pesari en la taxa de PP, el qual era l'objectiu principal de l'estudi.

El segon fet rellevant per interpretar el resultat és que les pacients eren incloses i randomitzades a la FMF, però el seguiment posterior es realitzava en el seu centre de zona. El personal clínic que realitzava aquest seguiment no havien rebut entrenament en el maneig del pesari (quan i com retirar-lo) ni en el seguiment ecogràfic de la LC, que hauria permès administrar tocolisi o Pg en aquelles amb LC més escurçada. Aquesta falta d'entrenament va ser, possiblement, la causa de l'elevada taxa de retirada precoç del pesari abans de les 34SA, essent aquesta del 24.5% i només una quarta part deguda a treball de part (la indicació principal per a la retirada prematura del pesari). La RPM no és una indicació de retirada prematura del pesari, ja que tal com es va mostrar en el PECEP, aquest fet no augmenta el risc de corioamnionitis i/o sèpsia, tot i això, el 36% de les retirades prematures va ser degut a RPM. Addicionalment, un 22% de les retirades va ser deguda a desconfort i un 16% a augment de flux vaginal. Només un 1% de les gestants del PECEP havien manifestat desconfort durant la gestació. Aquesta discrepància de dades fa pensar

que l'equip assistencial no havia rebut suficient entrenament i per tant no va saber com actuar davant de les situacions clíniques que es van haver d'enfrontar. És comprensible que davant la incertesa, molts d'ells no es sentissin còmodes amb la presència del pesari en les pacients que controlaven i optessin per retirar-lo.

El pesari és un dispositiu que s'insereix a la vagina sense cap intervenció quirúrgica, però requereix d'entrenament per al maneig posterior a la inserció. Per exemple, cal verificar que el pesari, amés de trobar-se dins de la vagina, es troba envoltant el cervix uterí, ja que fins a un 15% dels pesaris poden trobar-se mal col·locats després de la inserció (195). En referència a l'experiència en el maneig i retirada del dispositiu, un a presentació oral al 14th World Congress in Fetal Medicine de 2015, va mostrar com després de 4 anys de treball amb el pesari, els resultats perinatals i la duració de la gestació havia millorat de forma important, en comparació amb els 18 primers mesos d'ús del dispositiu. Van comprovar que no hi havia diferències en les característiques de les pacients (sociodemogràfiques, edat, ètnia, antecedents, LC i edat gestacional) i conclouen, per tant, que aquests canvis es deuen a la corba d'aprenentatge (Franca MS et al, 2015).

El 2017, un metanàlisi dels tres estudis previs (Goya M et al., 2012; Hui SY et al., 2013; Nicolaides KH et al., 2016), mostra com l'ús del pesari en gestants amb LC curta no redueix la taxa de PP <34 SA ni en la morbimortalitat fetal. En la discussió es fa esment a les particularitat de cada estudi prèviament comentades, destacant

l'ús de Pg com a tractament concomitant i la manca d'entrenament de l'equip investigador en l'estudi de la FMF (311).

El mateix any 2017 es va publicar un assaig clínic randomitzat amb 300 gestacions úniques, asimptomàtiques i amb LC ≤ 25 mm que van ser assignades a pesari i control (312). Amés, aquelles pacients que presentessin una LC ≤ 20 mm, van rebre Pg vaginal de forma concomitant. La taxa de PP < 34 SA en el grup control va ser del 15.3% i del 7.3% en el grup pesari, essent aquesta diferència estadísticament significativa. Aquest estudi també mostrà diferències significatives favorables al pesari en la taxa de PP < 37 SA i en els resultats perinatals adversos. Segons els autors, els investigadors van rebre entrenament adequat en el maneig del pesari abans d'iniciar l'estudi. Possiblement aquest va ser el motiu que cap pacient requerís de la retirada prematura del pesari per desconfort o per flux vaginal.

Recentment s'ha publicat un assaig clínic prospectiu randomitzat amb un disseny semblant a l'anterior ja que afegeix Pg com a tractament concomitant en aquelles gestants amb LC ≤ 20 mm a la randomització. La diferència principal rau en que utilitzen un pesari diferent del d'Arabin, el pesari Bioteque, dissenyat per a l'prolapse genital lleu. Els diàmetres d'aquest pesari són similars als del pesari d'Arabin però l'alçada és menor que la d'aquest, com es pot veure a la Figura 27 (313). Aquest estudi es va aturar amb el 50% del reclutament necessari sense mostrar diferències significatives en la taxa de PP o en resultats adversos

perinatals. Els autors remarquen que aquest pesari no està dissenyat per a la prevenció de la prematuritat i que la mida mostral inclosa és insuficient per trobar diferències significatives.

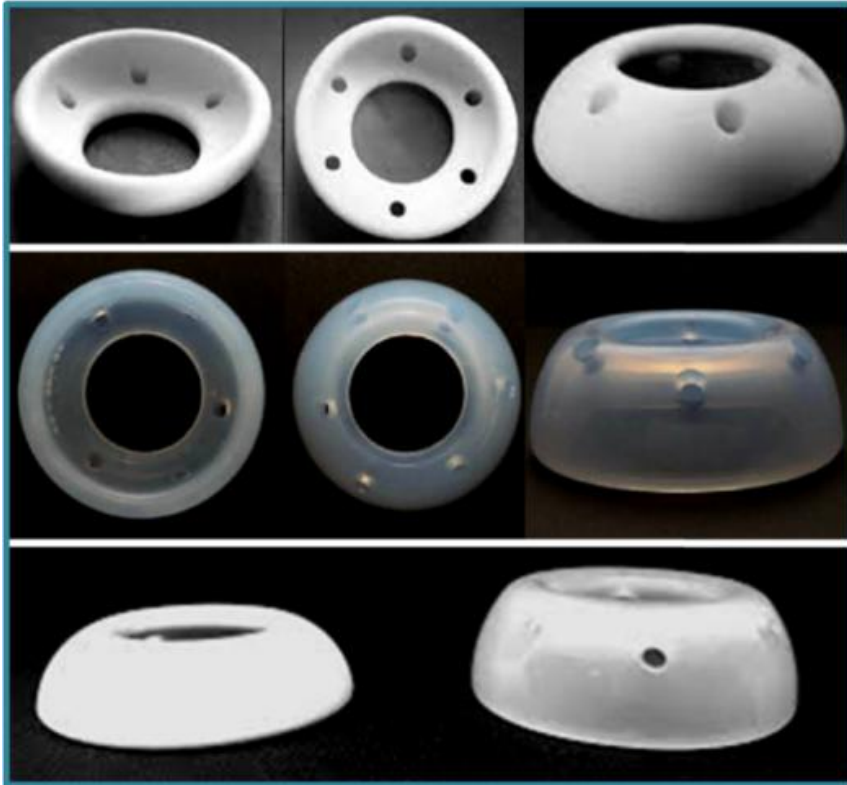


Figura 27. Pesari de Bioteque, a la primera fila; pesari d'Arabin, a la segona fila i vista lateral d'ambdós pesaris en la tercera fila, Bioteque a la esquerra i Arabin a la dreta. Adaptat de Dugoff L et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51:573-579.

Pel que fa a les gestacions gemel·lars, la utilitat del pesari cervical per a la prevenció del PP també resulta controvertida.

El primer assaig clínic, anomenat ProTWIN Trial, va ser publicat el 2013. En aquest estudi realitzat a Holanda es van incloure 813 gestacions gemel·lars i es van randomitzar a grup pesari i a grup control, independentment de si el cèrvix era curt o no. L'objectiu principal d'aquest estudi era reduir els resultats perinatals adversos i una vegada analitzats els resultats, no van trobar diferències significatives entre els dos grups. No obstant, quan es va analitzar el resultat perinatal d'aquelles gestants amb LC curta en el moment d'inserir el pesari, sí que van trobar millors resultats perinatals en les gestants que havien dut pesari. Aquesta millora de resultats es traduïa en una reducció significativa de complicacions perinatals del 29% al 12% i de la mortalitat perinatal del 18% al 3% vs 18%. En aquest subgrup de gestants amb LC curta també es va demostrar una reducció de la taxa de PP del 50-75%, també estadísticament significativa per a <28 i <32 SA (314).

L'any 2014, el mateix grup va realitzar un anàlisi econòmic del ProTWIN, mostrant com l'ús del pesari en gestacions gemel·lars amb LC curta podria reduir els costos de cada gestació gemel·lar al voltant de 5.000€, conclouent que el pesari és una eina cost-efectiva per a la prevenció del PP en gemel·lars en risc de prematuritat (315).

El 2016 la FMF va presentar el seu assaig clínic amb un disseny molt semblant al del ProTWIN. En aquest estudi es van incloure 1180 gestants, també independentment

de la seva LC i es van randomitzar en dos grups. Aquesta vegada no es van trobar diferències en la taxa de PP<34SA ni en la morbimortalitat neonatal fins i tot després de seleccionar només les gestants amb LC curta.

Una vegada més, com ja havíem vist en l'estudi realitzat per la FMF sobre el pesari en gestacions úniques, la taxa de retirada prematura del pesaria era del 23.3%. Els autors reporten com a limitació d'aquest estudi la falta d'entrenament en els professionals que realitzaven el seguiment de les pacients de l'estudi (316).

El mateix any el nostre grup va presentar els resultats d'un assaig clínic amb 137 gestacions gemel·lars amb LC≤25mm durant l'ecografia del segon trimestre (18-22SA). L'objectiu principal era la reducció de la taxa de PP<34SA del grup pesari respecte als controls). En aquest estudi, l'ús del pesari redueix la taxa de PP del 39.4% als 16.2% sense mostrar millora de la morbimortalitat perinatal (317).

Finalment, el 2018 es va publicar l'abstract d'un assaig clínic, encara no publicat, on es compara l'efectivitat de 400mg de Pg amb la del pesari en 300 gestacions gemel·lars (150 participants a cada grup) amb LC<38mm (16-22 SA) (318). Els resultats mostren com la Pg i el pesari són equivalents en la reducció del PP<34SA (16% vs 22%). No obstant, en l'anàlisi secundari el pesari consegueix, de forma significativa, reduir la taxa de PP<37SA, del nombre de nounats amb pes al néixer <2.500g, d'ingrés a la UCI neonatal, de distrés respiratori i de sèpsia neonatal, en comparació amb el grup Pg. Quan s'analitzen els resultats en aquelles gestants amb

LC<28 mm, amés de la millora de resultats perinatals esmentats, el pesari disminueix significativament el risc de PP<34SA del 44.4% al 20.4% (RR 0.46; IC 95%: 0.24-0.89).

4.2.7 Individualització del tractament preventiu del part prematur

Moltes de les diferències en els resultats dels estudis comentats durant el capítol actual es deuen a diferències metodològiques que condicionen resultats diversos. No obstant, hem de tenir en consideració que el PP és un síndrome amb múltiples etiologies que concorren en un desenllaç comú, que és el treball de part. Un síndrome heterogeni i multifactorial no posseeix una solució única i probablement el fet d'identificar la causa que condueix al PP en cada individu, permetrà aplicar el tractament adequat. En aquest sentit, en un article publicat el 2006, es mostra com en aquelles gestants amb un cèrvix escurçat i IL-8 >360ng/mL en el moc cervical, el cerclatge no resulta efectiu (274). Aquest fet podria indicar que la utilitat del cerclatge es restringiria a aquells cèrvixs curts per causes estructurals. En canvi, quan la causa és inflamatòria o infecciosa, el cerclatge no prolongarà la gestació.

En un altre estudi recent es planteja que el factor predisposant al PP en el part previ hauria de ser tingut en consideració en la gestació següent a la hora d'escollir el tractament per a la prevenció del PP. Això es deu a que en aquest estudi s'observa una taxa de PP en gestants amb antecedent de RPM-P més elevada en aquelles pacients amb pesari que amb aquelles amb Pg (319).

Per tal de poder aplicar el tractament adequat a cada situació individual, és igualment crucial conèixer els mecanismes pels quals actua cadascuna de les eines terapèutiques que disposem. Així doncs, coneixent la causa del PP en cada individu i la eina més adequada per a aquella situació concreta, ens permetrà oferir el millor tractament a cada situació (Taula 7).

4.3 Prevenció terciària

Es tracta de la prevenció del part una vegada s'ha iniciat el treball de part. Es discutirà amb més detall en el següent capítol.

5

AMENAÇA DE

PART PREMATUR

5. AMENÇA DE PART PREMATUR

10.1 Concepte

Es refereix a la amenaça de part prematur (APP) com a la presència de contraccions uterines regulars (≥ 4 contraccions cada 20 minuts o bé ≥ 8 contraccions cada hora) acompanyades d'escurçament cervical ecogràfic sense dilatació cervical entre les 24 i les 34 SA (320).

Un 8% de les gestants presentaran una APP, essent la principal causa d'hospitalització durant la gestació (321). Afortunadament, només un 25-40% de les vegades que les pacients presentin una APP, acabarà desencadenant en un part <37 SA (322,323). La LC u la fFN en el moment de l'ingrés permeten seleccionar les veritables APP d'aquelles pacients amb contraccions però sense risc de PP.

Longitud cervical en APP

La LC ecogràfica en el moment del diagnòstic de la APP és el principal predictor de PP. Una APP amb una LC ≤ 15 mm presenta un risc de l'1.8% de part en els propers 7 dies mentre que les APP amb LC >15 mm el seu risc és del 47.2%, és a dir, 26 vegades superior (324). Amés de permetre una millor selecció de les pacients, la LC permet reduir el nombre d'ingressos i l'estada hospitalària un 50% (325,326).

La LC disminueix a mida que avança la gestació, per aquest motiu els punts de tall de LC a partir dels quals seria recomanable la hospitalització varien segons l'edat

gestacional. En gestacions amb APP <32 SA, una LC ≤ 25 mm seria indicativa d'ingrés, mentre que en gestacions ≥ 32 SA la LC hauria de ser ≤ 15 mm per a procedir a l'ingrés de la gestant (327).

Fibronectina en APP

Un resultat de fFN positiu (≥ 50 ng/mL) en una gestant amb APP implica un risc de part en els propers 7 dies del 13%, mentre que si el resultat és negatiu, només un 1% presentaran un part en els propers 7 dies. Així doncs, el principal avantatge de la fFN és l'elevat VPN (328). Sembla que amb aquest elevat VPN, la fFN hauria de millorar significativament la detecció de les veritables APP, però els estudis que comparen la utilitat de la fFN respecte al maneig habitual no ha mostrat grans estalvis econòmics i fins i tot podria incrementar els costos en alguns contextos (329,330). Aquest fet paradoxal es deu a que els professionals tendeixen a prendre decisions majoritàriament quan el resultat és positiu, suposant un increment dels ingressos i per tant, dels costos que se'n deriven(330).

Combinació de longitud cervical i fibronectina

La fFN no ha demostrat millorar el maneig de les APP, en part degut al seu baix VPN i a que la seva capacitat predictiva es redueix a 1 setmana . Aquest fet comporta un increment d'ingressos innecessaris fent que la LC per si mateixa resulti suficient per a seleccionar les pacients amb APP que requereixin d'ingrés (331).

Avantatges de la longitud cervical respecte a la fibronectina (332)

- Es pot realitzar en qualsevol circumstància: sagnat genital present, després de tenir relacions sexuals, després d'una exploració física o en cas de RPM-P.
- Ofereix resultats de forma immediata
- Es pot repetir les vegades que sigui necessària
- Permet valorar la localització de la placenta i descartar vasa prèvia.

Desavantatges de la longitud cervical respecte a la fibronectina

- Requereix d'entrenament

10.2 Tractament

Una vegada seleccionades les gestants amb APP i per tant, amb major risc de PP, és el moment d'oferir les teràpies de prevenció terciària per tal de reduir les complicacions que puguin aparèixer com a conseqüència de la prematuritat.

10.2.1 Avaluació inicial

Davant d'una gestant que es presenti amb símptomes compatibles amb una APP caldrà realitzar una exploració física materna detallada cercant, principalment, signes d'infecció local, sistèmica o sèpsia. Comprovarem els antecedents gestacionals i revisarem els documents del control de la gestació en curs. Seguirem amb una exploració vaginal per valorar l'exposició de les membranes, la presència

d'hidrorrea o sagnat i la presa de cultius genitals convencionals, per a clamídia i gonococ i rectovaginal per a *Streptococcus β Agalactiae*. Posteriorment procedirem a la mesura de la LC i a la realització del registre cardiotogràfic. En cas de complir criteris d'APP, procedirem a la hospitalització de la gestant.

10.2.2 Repòs i hidratació

Tot i ser una recomanació molt estesa, no existeix evidència que el repòs millori el pronòstic i que redueixi la taxa de PP en gestants amb APP (333). Amés, sembla que el repòs comporta complicacions maternes com l'atròfia muscular i la desmineralització òssia, i fetals com el baix pes al néixer (334).

La hidratació endovenosa tampoc redueix el risc de PP en pacients amb APP (335).

10.2.3 Tractaments tocolítics

La tocolisi és el tractament principal de la APP ja que permet l'administració de corticoides i el trasllat de la gestant al centre hospitalari adequat. L'administració de tocolítics permet retardar el part fins a 7 dies en el 78% de gestants amb APP, mentre que només el 39% aconseguirà retardar el part si no reben tractament (336). Malauradament, tot i l'administració del tractament adequat, la taxa global de part prematur no es veurà reduïda per l'ús de tocolítics (337). No obstant, el retard en el moment del part permetrà administrar corticoides per a la maduració tissular fetal per tal de reduir el risc neonatal de distrés respiratori, enterocolitis necrotitzant, hemorràgia intraventricular i la mortalitat perinatal (338).

Existeixen diversos tractaments tocolítics (Figura 28) cadascun d'ells amb avantatges, beneficis i contraindicacions concretes, però els més utilitzats actualment són l'atosiban, la nifedipina, el ritodrine i la indometacina.

Table 1. Side-Effect Profiles of Tocolytic Agents.

Agent or Class	Side Effects		Contraindications
	Maternal	Fetal or Neonatal	
β -Adrenergic-receptor agonists	Tachycardia and hypotension, ³⁸ tremor (39%, vs. 4% with placebo), ³⁸ palpitations (18%, vs. 4% with placebo), ³⁸ shortness of breath (15%, vs. 1% with placebo), ³⁸ chest discomfort (10%, vs. 1% with placebo), ³⁸ pulmonary edema (0.3%), ^{39,40} hypokalemia (39%, vs. 6% with placebo), ³⁸ hyperglycemia (30%, vs. 10% with placebo) ³⁸	Tachycardia	Tachycardia-sensitive maternal cardiac disease, poorly controlled diabetes mellitus
Magnesium sulfate	Flushing, diaphoresis, nausea, loss of deep-tendon reflexes (at doses of 9.6 to 12.0 mg/dl), respiratory paralysis (at doses of 12.0 to 18.0 mg/dl), cardiac arrest (at doses of 24.0 to 30.0 mg/dl); when used with calcium-channel blockers, suppression of heart rate, contractility, and left ventricular systolic pressure ^{61,62} and neuromuscular blockade ⁶³	Conflicting data with regard to effect on perinatal mortality ^{64,65}	Myasthenia gravis
Calcium-channel blockers	Dizziness, flushing, hypotension ⁶⁴ ; when used with magnesium sulfate, suppression of heart rate, contractility, and left ventricular systolic pressure ^{61,62} and neuromuscular blockade ⁶³ ; elevation of hepatic aminotransferase levels ⁶⁶		Hypotension, preload-dependent cardiac lesions (e.g., aortic insufficiency)
Cyclooxygenase inhibitors	Nausea, esophageal reflux, gastritis, and emesis ^{67,70} ; platelet dysfunction (rarely of clinical significance in patients without underlying bleeding disorder)	In utero closure of ductus arteriosus (risk associated with use for >48 hr), ^{68,71,72} oligohydramnios (risk associated with use for >48 hr), ^{68,71,72} patent ductus arteriosus in neonate (conflicting data) ⁷³⁻⁷⁷	Platelet dysfunction or bleeding disorder, hepatic or renal dysfunction, gastrointestinal or ulcerative disease, asthma (in women with hypersensitivity to aspirin)
Oxytocin-receptor antagonists	Hypersensitivity, ⁶⁸ injection-site reactions ⁶⁸	For atosiban, an increased rate of fetal or infant death (may be attributable to the lower gestational age of infants in the atosiban group) ⁶⁸	None
Nitric oxide donors	Dizziness, flushing, hypotension ^{80-82,78}		Hypotension, preload-dependent cardiac lesions (e.g., aortic insufficiency)

Figura 28. Efectes secundaris i contraindicacions dels tractaments tocolítics. Adaptat de Simhan HN, et al. N Engl J Med. 2007;357:477-487.

A l'hora d'escollir un tractament tocolític cal tenir en consideració el perfil de seguretat i l'eficàcia. En aquest sentit, els tocolítics recomanats són l'atosiban i la nifedipina i la elecció d'un o altre dependrà de la experiència i protocols dels centres hospitalaris (337). En cas que un primer tocolític no freni la dinàmica uterina, haurem de considerar substituir-lo per un tractament alternatiu. En aquest context cal recordar que fins a un 65% de gestants que no responen a un primer tocolític, es deu a una corioamnionitis no diagnosticada (339).

En els últims anys han sorgit diversos treballs recomanant l'administració de neuroprotecció fetal amb sulfat de magnesi en les pacients amb APP. El mecanisme implicat en la neuroprotecció no es coneixen amb precisió, però els estudis publicats mostren com l'administració de sulfat de magnesi redueix un 40% el risc de paràlisi cerebral i disfunció motora severa així com un 10% el risc de mortalitat en nounats preterme (340,341).

10.2.4 Tractament amb antibiòtic

Diversos estudis han demostrat que l'administració d'antibiòtics en APP amb membranes íntegres no millora el pronòstic i que fins i tot podria resultar contraproductiu (342). Per tant l'ús d'antibiòtics quedaria reservat en el cas de RPM-P o en casos de cultiu positiu o desconegut per a *Streptococcus β Agalactiae* que entrin en treball de part preterme (343).

10.3 Conducta després d'un episodi d'APP

Una vegada finalitzat el cicle de tocolisi, si la pacient no ha entrat en treball de part, no existeixen recomanacions concretes del maneig pertinent per a aquestes pacients. Tot i que són pacients amb major risc de PP, la majoria d'elles tindran un part a terme, com hem comentat prèviament.

10.3.1 Repòs i hospitalització

Ni el repòs ni la hospitalització han demostrat millorar el pronòstic de les gestants després d'un episodi d'APP i per contra, podrien incrementar algunes complicacions maternes, fetals i de l'entorn psicosocial de la pacient i familiars (333,334).

10.3.2 Pesari

Hi ha dos estudis molt recents i amb resultats discordants sobre la utilitat del pesari cervical en la prevenció del PP després d'un episodi resolt d'APP. El primer ha estat publicat el 2018 pel nostre grup (PECEP-Retard Trial)(344). En aquest estudi hi van participar 357 gestants d'entre 24+0 i 33+6 SA amb LC curta 48 hores després de resoldre's l'episodi agut d'APP.. Els punts de tall de LC es van establir segons l'edat gestacional, essent ≤ 25 mm en gestants < 30 SA i ≤ 15 mm en gestants ≥ 30 SA. Abans de ser incloses, es va realitzar una amniocentesi per descartar corioamnionitis subclínica en totes les gestants de l'estudi. Les participants van ser assignades aleatòriament al grup pesari o al grup control, en el qual no rebien cap

tractament específic. L'objectiu principal de l'estudi era la reducció de la taxa de PP<34SA. Els resultats mostren una petita reducció no significativa de la prematuritat <34SA (del 13.7% al 10.7%) i una reducció significativa de la incidència de PP<37SA del 25.1% al 14.7% (RR=0.58, 95% IC: 0.39-0.90). Respecte altres objectius secundaris, el grup pesari va presentar millors resultats gestacionals amb una reducció significativa del 75% d'ingressos tant per APP com per RPM-P.

El segon estudi ha estat publicat també el 2018 i el disseny és similar al de l'estudi anterior (345). La diferència principal és que la LC com a criteri d'inclusió no és considerada en funció de la edat gestacional, sinó que totes les gestants entre 24+0 i 33+6 SA amb LC ≤ 15 mm o amb LC 15-30 mm amb test de fFN positiu, eren convidades a participar. La mida mostral necessària s'estableix en 200 participants però l'assaig clínic va ser suspès de forma prematura per una anàlisi intermedi de futilitat, essent incloses finalment 128 gestacions úniques, 64 a cada grup. L'objectiu principal de l'estudi era la reducció de la taxa de PP<37SA i els objectius secundaris eren la reducció de la taxa de PP<34 i 32SA i de la morbimortalitat perinatal. Aquest estudi no mostra que el pesari millori la taxa de prematuritat a cap edat gestacional ni la taxa de complicacions perinatals.

Dues coses a destacar d'aquest estudi són que la mida mostral és inferior a la necessària per demostrar reducció de la taxa de PP<37SA i que el test de fFN positiu com a criteri d'inclusió podria no ser adequat per a un estudi de prevenció

de PP amb pesari. Es creu que el pesari posseeix una funció principalment mecànica per a prevenir el PP i un test de fFN positiu indicaria un major risc de PP per causes no intrínseques al cèrvix uterí. Per aquest motiu, resulta plausible pensar que el test de fFN positiu indicaria, més aviat, que el procés que conduirà al PP ja s'ha iniciat i que el pesari podria no resultar útil.

10.3.3 Progesterona

La Pg no ha demostrat eficàcia en la prevenció del PP després d'una APP (346–348).

10.3.4 Cerclatge

No hi ha estudis que avaluïn la efectivitat del cerclatge cervical en la prevenció del PP després d'un episodi d'APP.

Taula 7. Es mostra l'evidència científica que mostra efectivitat (en negre) o absència d'efectivitat (vermell) per a cada tractament en cada context clínic.

	CERCLATGE			PROGESTERONA	PESARI
	Història	Ecografia	Expl. Física		
ANTEC. PP	Rush RW, 1984 Lazar P, 1984 MRC/RCOG, 1993			Meis PJ, 2003 Fonseca EB, 2003 Dodd JM, 2013 Norman J, 2016	
CÈRVIX CURT		To MS, 2004 Berghella V, 2005		Fonseca EB, 2007 Hassan S, 2011 Romero R, 2012 Dodd JM, 2013 Norman J, 2016 Romero R, 2018	Goya M, 2012 Hui SY, 2013 Nicolaidis KH, 2016 Saccone G, 2017 Dugoff L, 2018
ANTEC. PP + CÈRVIX CURT		Althuisius S, 2001 Berghella V, 2005 Alfirevic Z, 2013 Conde-Agudelo A, 2018	Althuisius S, 2003 Pereira L, 2007	Alfirevic Z, 2013 Conde-Agudelo A, 2018	Alfirevic Z, 2013
GEMEL-LARS		Rafael TJ, 2014		Dodd JM, 2013 Rouse DJ, 2007 Norman J, 2009 Klein K, 2011 Rode L, 2011 Brizot M, 2015 Brubaker S, 2015 Schuit E, 2015	Liem S, 2013 Nicolaidis K, 2016
	CX CURT		Rafael TJ, 2014 Berghella V, 2005 Saccone G, 2015 Roman A, 2015 (si LC<15mm)	Rebarber A, 2014 Miller A, 2014 Bernabeu A, 2016 Roman A, 2016 Han MN, 2018	Schuit E, 2015 El-refaie W, 2016 Romero R, 2017
POST APP				Borna S, 2008 Martinez de Tejada B, 2015 Palacio M, 2016	Pratcorona L, 2018 Hermans F, 2018

6 HIPÒTESI

6. HIPÒTESI

H1: El pesari cervical ha demostrat ser útil en la reducció de la prematuritat en gestants amb cèrvix curt asimptomàtic i en gestants amb cèrvix curt després d'un episodi d'APP. Els mecanismes d'acció precisos pels quals actua el pesari cervical són desconeguts, però l'exploració transvaginal per ecografia 2D i 3D permetrà avaluar els efectes que exerceix el pesari sobre el cèrvix uterí.

H2: El canvi d'angle cervicouterí anterior mesurat per ressonància magnètica, després de la inserció del pesari cervical, ha demostrat predir el part prematur <34 SA. El canvi de l'angle mesurat per ecografia és possible en gestants portadores de pesari cervical i permetrà predir l'èxit d'aquest en la prevenció del part prematur.

H3: La longitud cervical, l'angle cervicouterí posterior, els índexs vasculars i els índexs de consistència cervical han demostrat ser capaços de predir el risc de part prematur en diversos escenaris clínics, però mai en gestants amb pesari cervical. L'ús d'aquests marcadors en pacients portadores de pesari permetrà predir l'èxit del dispositiu.

H4: El cèrvix uterí ha mostrat signes d'edema, per ressonància magnètica, després de la col·locació d'un pesari cervical. Aquest edema pot ser avaluat per ecografia 3D i permetrà comprendre els mecanismes d'acció del pesari.

7

OBJECTIUS

7. OBJETIUS

Objectiu principal: Demostrar que per mitjà de l'ecografia transvaginal és possible observar el canvi d'angle cervicouterí anterior produït pel pesari cervical, tal com s'ha observat amb ressonància magnètica.

Objectius secundaris:

- Estudiar diverses característiques cervicals per ecografia 2D i 3D, mesurades abans i després de la inserció del pesari cervical, per tal de comprendre els mecanismes d'acció pels quals actua el pesari.
- Analitzar els canvis exercits pel pesari sobre el cèrvix per tal d'identificar aquells capaçs de predir el risc de PP<34SA.
- Analitzar els canvis exercits pel pesari sobre el cèrvix per tal d'identificar aquells capaçs de predir el risc d'esdeveniments adversos perinatal.
- Comparar l'evolució dels paràmetres cervicals estudiats en portadores de pesari amb l'evolució dels mateixos paràmetres en gestacions de baix risc, per tal de comprendre l'efecte del pesari al llarg del temps en totes les variables estudiades.



8

METODOLOGIA

8. METODOLOGIA

8.1 Pacients

El reclutament de pacients s'ha realitzat al servei d'Obstetrícia i Ginecologia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron entre febrer de 2017 i abril de 2018.

Criteris d'inclusió:

- Gestació única entre 18+0 i 34+6SA.
- LC ≤ 25 mm en l'ecografia de segon trimestre (18-22SA).
- LC curta després d'un episodi resolt d'APP (LC ≤ 25 mm quan < 30 SA o LC ≤ 15 mm quan ≥ 30 SA).

Criteris d'exclusió:

- Malformació fetal o uterina.
- Presència de contraccions uterines, sagnat genital actiu o placenta prèvia en el moment d'inclusió.
- Diagnòstic d'infecció intraamniòtica per amniocentesi en gestants amb LC ≤ 15 mm
- Ruptura prematura de membranes o dilatació cervical amb membranes visibles.
- Antecedent de cerclatge o cirurgia cervical (conització)

Per a les pacients control es van utilitzar els mateixos criteris d'exclusió i com a criteri d'inclusió el següent: gestació única de 18+0 a 34+6SA i amb LC normal.

Càlcul de la mostra

La mida mostral va ser calculada en base a una reducció esperada de l'A-UCA des de 148° fins a 133° després de la inserció del pesari, amb una desviació estàndard de 22° i una potència del 85%. Per tal de detectar aquesta diferència amb un nivell de significació estadística del 5% calia reclutar 22 pacients amb LC curta i pesari.

El canvi d'angle esperat va ser obtingut del treball publicat prèviament en gestants amb LC curta (síntomàtiques i asimptomàtiques) amb pesari a través de ressonància magnètica (195). La desviació estàndard va ser obtinguda d'un estudi previ en el nostre centre, mitjançant ecografia transvaginal (192).

El càlcul de mostra es va dur a terme amb el programari R versió 3.3.2 (31-10-2016) Copyright (C) 2016 *The R Foundation for Statistical Computing*. Plataforma: i386-w64-mingw32/i386 (32-bit).

8.2 Disseny de l'estudi

El projecte es compon de dos dissenys per tal d'assolir els diversos objectius de l'estudi.

La primera part, encaminada a avaluar els canvis produïts pel pesari i la relació d'aquests canvis amb la incidència de PP<34SA i de morbimortalitat perinatal,

consisteix en un estudi observacional prospectiu centrat exclusivament en les 33 gestants portadores de pesari. El càlcul de la mostra de 22 participants ha estat considerat en base als requeriments per a aquesta part de l'estudi.

La segona part, encaminada a comparar l'evolució dels paràmetres ecogràfics determinats en les pacients estudi respecte pacients control, consisteix en un estudi de cohorts prospectiu. L'objectiu era seleccionar un grup control amb característiques basals comparables a les de les pacients amb pesari pel que fa a IMC, edat materna, edat gestacional, tabaquisme, paritat, antecedent de PP i ètnia. El nombre mínim de controls necessari era de 22 però degut a que el reclutament de controls es va realitzar en paral·lel al reclutament dels casos, van ser necessàries 24 gestants control per tal d'obtenir dos grups amb característiques comparables.

8.3 Equipament

Els estudis ecogràfics es van realitzar amb l'ecògraf Voluson E8® ultrasound system (GE Healthcare, Kretztechnik) equipat amb una sonda transvaginal d'alta resolució de 4 dimensions 9-MHz (RIC6-12D).

Els paràmetres volumètrics l'histograma i els índexs vasculars van ser obtinguts i analitzats al moment de l'adquisició, mitjançant el programari VOCAL (Virtual Organ Computer-Aided Analysis, GE Healthcare, Kretztechnik, Zipf, Àustria). La següent configuració va ser utilitzada per a totes les participants: freqüència de repetició del pols, 0.6KHz; qualitat, alta; ganància, -0.5; i filtre, "low 1".

8.4 Cronologia

L'abril de 2016 es va presentar la memòria del projecte al comitè d'Ètica de Vall d'Hebron per a que emetés un dictamen. El 12 de maig de 2016, el CEIC va emetre un dictamen favorable per a la realització de l'estudi amb codi PR(AMI) 139/2016 (Annex 1).

Es va crear una agenda específica per a l'estudi, un dia a la setmana, per tal de garantir la disponibilitat de l'ecògraf Voluson E8®.

Les gestants amb cèrvix curt durant l'ecografia de segon trimestre o després d'una APP, eren convidades a participar a l'estudi. Aquelles que acceptaven participar, eren remeses a la consulta designada per a les pacients de l'estudi. Una vegada a la consulta se'ls explicava detalladament les característiques de l'estudi, signaven el consentiment informat i es procedia a recopilar les característiques demogràfiques en una base de dades electrònica, dissenyada a tal efecte.

Posteriorment es procedia a la obtenció de les següents mesures per mitjà de l'ecografia transvaginal 2D i 3D: Longitud cervical, diàmetre cervical anteroposterior, traç del canal endocervical, diàmetre cervical anteroposterior i traç del canal endocervical després de comprimir el cèrvix pressionant amb el transductor, A-UCA, P-UCA, A-UCA després de la maniobra de Valsalva, P-UCA després de la maniobra de Valsalva, diàmetre cervical transvers, volum cervical, VI, VFI, FI i MG.

Aquests paràmetres van ser obtinguts tant en les 33 gestants amb cèrvix curt com en els 24 controls.

A continuació es va procedir a inserir el pesari cervical (model Arabin® ASQ 65/25/32), en els 33 casos amb cèrvix curt, i tot seguit es van mesurar novament tots els paràmetres prèviament descrits.

Tots els paràmetres ecogràfics de l'estudi van ser novament avaluats 4 setmanes després, tant en les pacients amb pesari com en les pacients control.

Totes les participants van ser examinades pel mateix investigador (MM), el qual estava acreditat per la FMF per a realitzar exploració cervical ecogràfica per via transvaginal. Degut a la falta d'experiència amb el VOCAL per part de l'investigador, les primeres 7 participants van ser explorades *per protocol*, però excloses de l'anàlisi estadístic final.

8.5 Anàlisi de les imatges

En la majoria d'estudis publicats on s'ha utilitzat el VOCAL, l'anàlisi de les dades es realitza a posteriori, una vegada la pacient ja no es troba present, però en aquest cas, degut a que la presència del pesari dificultava la obtenció de les imatges en 3D, es va decidir analitzar els volums, histograma i índexs vasculars durant l'exploració. Aquest fet permetia refer l'adquisició del volum, en cas que fos necessari per mala qualitat de la imatge.

8.6 Estudi estadístic

Es va dissenyar una base de dades informatitzada i codificada per a registrar les variables sociodemogràfiques, les variables a estudi i les variables resultat de l'estudi.

L'accés a la base de dades estava restringit als investigadors del projecte de recerca.

L'anàlisi estadístic s'ha realitzat amb el programari R versió 3.3.2 (31-10-2016) Copyright (C) 2016 *The R Foundation for Statistical Computing*. Plataforma: i386-w64-mingw32/i386 (32-bit) i amb el programari IBM SPSS Statistics per Windows, versió 23 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). El nivell de significança estadística va ser establert a $p < 0.05$.

8.6.1 Variables a estudi

Variables sociodemogràfiques

- Quantitatives: Edat materna (anys), edat gestacional en el moment de la inclusió (setmanes d'amenorrea), índex de massa corporal pregestacional (Kg/m^2).
- Qualitatives: Ètnia (blanca, negra, sud-est Àsia, llatinoamericana), fumadora (si/no), estatus educatiu (baix, mitjà o alt), part prematur previ (si/no).

Variables ecogràfiques

Totes les variables ecogràfiques son quantitatives: Longitud cervical (mm), diàmetre cervical anteroposterior (mm), traç del canal endocervical (mm), diàmetre cervical anteroposterior i traç del canal endocervical després de comprimir el cèrvix pressionant amb el transductor (mm), A-UCA (°), P-UCA (°), A-UCA després de la maniobra de Valsalva (°), P-UCA després de la maniobra de Valsalva (°), diàmetre cervical transvers (mm), volum cervical (cm³), VI (%), VFI (%), FI (%) i MG (%).

Per tal de poder detectar petits canvis que afectessin a un i/o a ambdós UCA, es va descriure una nova variable anomenada angle intersegmentari (ISA). L'ISA representa l'angle format entre el segment anterior uterí, la paret uterina posterior i l'OCI. La suma entre A-UCA, P-UCA i ISA és 360°, per aquest motiu aquest angle no s'ha adquirit durant l'exploració sinó que ha estat calculat a través de la següent fórmula: $ISA=360^\circ-(A-UCA+P-UCA)$ (Figura 29).

Els índexs de consistència cervical (CCI i CLCI) també han estat calculats amb posterioritat a partir de les fórmules dissenyades a tal efecte (200,203).

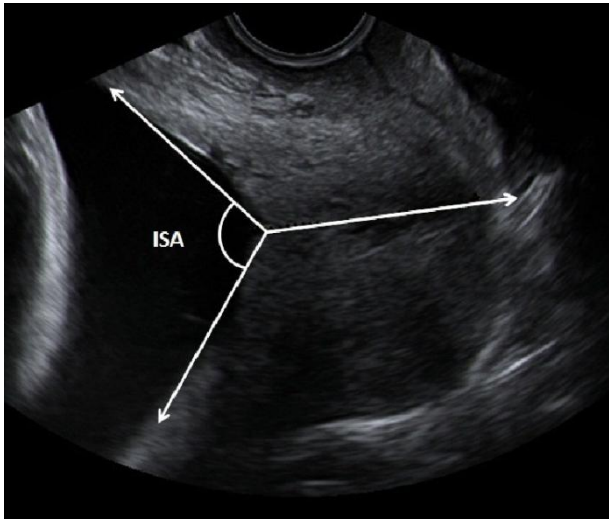


Figura 29. Esquema representatiu de l'angle intersegmentari (ISA). L'ISA és complementari a la suma dels UCA i representa l'angle format entre el segment uterí anterior, el segment uterí posterior i l'OCI. Font: Elaboració pròpia.

8.6.2 Variables resultat

Variable resultat principal

Canvi d'angle cervicouterí anterior després de la inserció del pesari cervical

Variables resultat secundàries quantitatives

Canvi de longitud cervical (mm), canvi d'A-UCA després de la maniobra de Valsalva ($^{\circ}$), canvi de P-UCA ($^{\circ}$), canvi de P-UCA després de la maniobra de Valsalva ($^{\circ}$), canvi d'ISA ($^{\circ}$), canvi d'ISA després de la maniobra de Valsalva ($^{\circ}$), canvi de volum cervical (cm^3), canvi de VI (%), canvi de VFI (%), canvi de FI (%), canvi de MG (%), pes del nounat (g), APGAR als 1, 5 i 10 minuts (0-10), pH vena umbilical (0-14), pH artèria umbilical (0-14), temps d'ingrés a la UCI neonatal (dies), canvi de CCI (%) i canvi de CLCI (%).

Variables resultat secundàries qualitatives

Resultat PP<37 SA (Si/No), resultat PP<34SA (Si/No), resultat PP<28SA (Si/No), esdeveniment advers perinatal sever (Si/No), esdeveniment advers perinatal menor (Si/No), qualsevol esdeveniment advers perinatal (Si/No), corioamnionitis (Si/No), hemorràgia intraventricular \geq III grau* (Si/No), Enterocolitis necrotitzant* (Si/No), taquipnea transitòria (Si/No), membrana hialina* (Si/No), síndrome de distrés respiratori* (Si/No), displàsia broncopulmonar* (Si/No), teràpia amb surfactant pulmonar (Si/No), oxigenació amb membrana extracorpòria o ECMO* (Si/No), suport ventilatori invasiu* (Si/No), ventilació amb pressió contínua positiva > 12 hores (Si/No), oxigenoteràpia >48 hores (Si/No), retinopatia de la prematuritat* (Si/No), sèpsia neonatal* (Si/No), ingrés a UCI neonatal (Si/No) i mort neonatal* (Si/No).

*Han estat considerats esdeveniments adversos perinatals severos.

8.6.3 Estadística descriptiva

Les variables quantitatives s'expressen en mediana i rang ja que moltes d'elles no presentaven una distribució normal. L'absència de normalitat de les variables va ser comprovada mitjançant el test de Kolmogorov-Smirnov.

Les variables qualitatives s'expressen en freqüència i percentatge. Per valorar les diferències entre grups es va utilitzar el test exacte de Fisher.

8.6.4 Estadística analítica

Per valorar les diferències entre grups es va utilitzar el test estadístic U de Mann-Whitney. En cas de variables mesurades en la mateixa pacient en diferents moments es va utilitzar el test T-student per a dades aparellades.

El nivell de significança estadística va ser establert a $p < 0.05$.

8.7 Aspectes ètics

L'ecografia transvaginal és innòcua i un procediment de rutina en el control gestacional. En les pacients portadores de pesari cervical, la realització de l'ecografia transvaginal després de la inserció del pesari, es realitza de forma rutinària per a comprovar la LC i la correcta col·locació del dispositiu al voltant del cèrvix.

Es va posar especial atenció a que l'examen transvaginal no fos massa prolongat per tal d'evitar el desconfort de les gestants. Es va establir que en cap cas l'exploració vaginal podria superar els 15 minuts de temps.

La memòria del projecte i el consentiment informat (CI) van ser avaluats i aprovats pel comitè d'ètica de Vall d'Hebron (Annex 1). A totes les gestants se'ls va explicar de forma detallada en què consistia l'estudi i es va entregar una còpia del CI i del full d'informació (Annex 2). Les gestants que van acceptar participar van signar el consentiment informat abans de l'exploració vaginal.

8.8 Pressupost i finançament

L'estudi no va rebre cap tipus de finançament per a la seva execució.

Els béns materials existien abans d'iniciar l'estudi i no va caler adquirir cap bé adicional.

Les pacients van participar de forma voluntària i no van rebre cap compensació econòmica.

El personal investigador no va rebre cap compensació econòmica per a col·laborar en l'estudi.

El comitè d'ètica va considerar eximir el projecte de taxes administratives degut a la manca de pressupost.

No es contempla que de la informació obtinguda se'n pugui obtenir cap benefici econòmic.

9

RESULTATS

9. RESULTATS

Trenta-tres gestants que requerien pesari i 24 controls amb LC normal van ser reclutades en aquest estudi. No es van observar diferències significatives entre grups, pel que fa a les característiques sociodemogràfiques (Taula 8).

En el moment d'inclusió (Examen 1 basal), en el grup pesari la LC era significativament menor, l'A-UCA més obert, l'ISA més agut, el volum cervical (V) menor i la consistència cervical més tova (CCI reduït i CLCI elevat) que en el grup control. No es van trobar altres diferències entre grups pel que fa a les característiques basals (Taula 9).

La mitjana de temps utilitzat per a obtenir totes les mesures necessàries per a l'estudi va ser de 9 minuts, amb un rang d'entre 6 i 14 minuts.

9.1 Modificacions cervicals produïdes pel pesari

Modificacions cervicals immediatament després del pesari (Examen 1 post)

L'avaluació ecogràfica del cèrvix després de la inserció del pesari va revelar canvis significatius en diversos dels paràmetres mesurats. Després del pesari la LC es va allargar, A-UCA i P-UCA es van tornar més aguts, l'ISA era més obtús, la consistència cervical va incrementar, els diàmetres cervicals es van reduir, VFI va augmentar i el V va disminuir. No altres efectes es van observar en la resta d'índexs vasculars (VI i FI) o en l'MG (Taula 10).

Taula 8. Característiques demogràfiques de les participants

	CONTROLS (n=24)	PESARI (n=33)	p
Edat Materna (anys)	33.5 (18.0-40.0)	32.0 (18.0-42.0)	0.063
Origen Ètnic			0.727
Blanca	20 (83.3%)	24 (72.7%)	
Llatinoamericana	1 (4.2%)	4 (12.1%)	
Negra	2 (8.3%)	3 (9.1%)	
Sud-est Àsia	1 (4.2%)	2 (6.1%)	
IMC (Kg/m²)	23.3 (20.1-33.1)	25.3 (17.9-41.9)	0.121
Fumadora	3 (12.5%)	7 (21.2%)	0.494
Nul·lípara	12 (50.0%)	14 (42.4%)	0.571
PP en gestació prèvia	0 (0%)	2 (6.1%)	0.504

Modificacions cervicals 4 setmanes després del pesari (Examen 2)

De les 24 pacients control, una no va assistir al següent control i de les 33 pacients amb pesari, cinc d'elles van tenir un part abans de la segona ecografia i en 2 es va retirar el pesari per realitzar un cerclatge cervical. La segona ecografia es va realitzar a sobre les 29 SA (28.6 vs 28.5; p=0.351). Els canvis referents al P-UCA, l'ISA i el CCI observats en l'examen 1 post pesari persistien en l'examen 2 (Taula 11). En els controls no es va observar cap canvi significatiu en l'examen 2 (Taula 12).

Taula 9. Característiques cervicals basals en el moment d'inclusió

	CONTROLS (n=24)	PESSARY (n=33)	p
Edat gestacional (SA)	21.6 (20.3-30.3)	24.6 (19.1-32.1)	0.467
LC (mm)	35.9 (25.2-48.2)	18.3 (7.0-23.0)	<0.001
A-UCA (°)	104.8 (67.0-137.0)	122.0 (76.8-167.1)	0.014
A-UCA Valsalva (°)	120.5 (115.5-142.0)	113.0 (56.8-168.7)	0.263
P-UCA (°)	109.0 (59.0-160.0)	138.3 (47.7-211.7)	<0.001
P-UCA Valsalva (°)	117.5 (69.7-120.0)	155.5 (54.5-221.4)	0.022
ISA (°)	143.0 (101.0-195.0)	106.8 (35.8-145.3)	<0.001
ISA Valsalva (°)	125.5 (116.0-148.3)	102.2 (35.4-162.2)	0.174
V (cm ³)	50.8 (19.1-117.5)	26.0 (8.5-68.5)	0.021
VI (%)	4.10 (1.61-5.73)	2.63 (0.35-23.64)	0.424
VFI (%)	0.94 (0.42-1.69)	0.64 (0.10-5.89)	0.689
FI (%)	26.22 (23.05-29.53)	28.29 (19.65-43.47)	0.198
MG (0-100)	27.9 (20.9-33.0)	27.1 (14.8-53.9)	1.000
Diàmetre AP (mm)	37.9 (31.2-52.1)	32.1 (14.5-41.1)	0.073
Diàmetre T (mm)	40.2 (34.3-54.5)	40.5 (22.8-61.9)	0.450
CCI	82.8 (50.5-97.4)	58.1 (30.5-100.0)	0.040
CLCI	112.9 (85.6-123.0)	172.9 (72.7-411.9)	0.003

Taula 10. Característiques cervicals abans i immediatament després del pesar

	Examen 1 Basal (n=33)	Examen 1 Post-pesari (n=33)	p
LC (mm)	18.3 (7.0-23.0)	23.0 (5.6-34.0)	<0.001
A-UCA (°)	122.0 (76.8-167.1)	106.0 (67.3-160.6)	<0.001
A-UCA Valsalva (°)	113.0 (56.8-168.7)	111.0 (46.4-165.3)	0.132
P-UCA (°)	138.3 (47.7-211.7)	119.3 (67.1-202.6)	0.005
P-UCA Valsalva (°)	155.5 (54.5-221.4)	132.4 (84.0-182.7)	0.005
ISA (°)	106.8 (35.8-145.3)	138.8 (50.0-186.3)	<0.001
ISA Valsalva (°)	102.2 (35.4-162.2)	122.7 (28.0-192.3)	0.001
V (cm3)	26.0 (8.5-68.5)	19.6 (6.0-52.4)	<0.001
VI (%)	2.63 (0.35-23.64)	4.66 (0.09-13.97)	0.159
VFI (%)	0.64 (0.10-5.89)	1.35 (0.02-4.54)	0.027
FI (%)	28.29 (19.65-3.47)	30.51 (22.11-55.92)	0.125
MG (0-100)	27.1 (14.8-53.9)	28.96 (12.82-46.51)	0.911
Diàmetre AP (mm)	32.1 (14.5-41.1)	24.9 (15.3-37.7)	<0.001
Diàmetre T (mm)	40.5 (22.8-61.9)	36.2 (19.7-47.1)	0.009
CCI	58.1 (30.5-100.0)	73.6 (53.1-101.3)	<0.001
CLCI	172.9 (72.7-411.9)	126.3 (94.8-421.8)	<0.001

Taula 11. Característiques cervicals basals i 4 setmanes després del pesari

	Examen 1 basal (n=33)	Examen 2 (n=26)	p
LC (mm)	18.3 (7.0-23.0)	18.8 (5.3-28.4)	0.101
A-UCA (°)	122.0 (76.8-167.1)	121.5 (95.0-156.0)	0.897
A-UCA Valsalva (°)	113.0 (56.8-168.7)	123.0 (76.4-140.0)	0.293
P-UCA (°)	138.3 (47.7-211.7)	133.0 (87.0-159.6)	0.005
P-UCA Valsalva (°)	155.5 (54.5-221.4)	138.8 (94.0-182.2)	0.048
ISA (°)	106.8 (35.8-145.3)	113.2 (57.1-164.0)	0.019
ISA Valsalva (°)	102.2 (35.4-162.2)	112.0 (48.8-154.1)	0.592
V (cm3)	26.0 (8.5-68.5)	27.6 (1.8-76.4)	0.787
VI (%)	2.63 (0.35-23.64)	3.55 (0.07-27.19)	0.775
VFI (%)	0.64 (0.10-5.89)	0.92 (0.02-8.52)	0.537
FI (%)	28.29 (19.65-3.47)	26.7 (20.9-40.8)	0.273
MG (0-100)	27.1 (14.8-53.9)	29.7 (11.7-41.1)	0.952
Diàmetre AP (mm)	32.1 (14.5-41.1)	30.5 (16.7-43.0)	0.375
Diàmetre T (mm)	40.5 (22.8-61.9)	38.5 (15.7-50.4)	0.409
CCI	58.1 (30.5-100.0)	73.3 (51.9-147.9)	0.001
CLCI	172.9 (72.7-411.9)	141.4 (99.3-400.8)	0.203

Taula 12. Característiques cervicals basals i 4 setmanes després en controls

	Examen 1 Basal (n=24)	Examen 2 (n=23)	p
LC (mm)	35.9 (25.2-48.2)	34.2 (17.9-49.0)	0.053
A-UCA (°)	104.8 (67.0-137.0)	112.0 (78.0-146.0)	0.128
A-UCA Valsalva (°)	120.5 (115.5-142.0)	114.4 (92.6-148.0)	0.689
P-UCA (°)	109.0 (59.0-160.0)	106.0 (75.0-157.0)	0.808
P-UCA Valsalva (°)	117.5 (69.7-120.0)	134.5 (65.0-147.0)	0.610
ISA (°)	143.0 (101.0-195.0)	143.0 (81.0-177.0)	0.466
ISA Valsalva (°)	125.5 (116.0-148.3)	120.5 (101.8-147.0)	0.678
V (cm3)	50.8 (19.1-117.5)	54.4 (14.2-69.1)	0.657
VI (%)	4.10 (1.61-5.73)	3.44 (2.30-4.80)	0.789
VFI (%)	0.94 (0.42-1.69)	1.05 (0.72-1.17)	0.697
FI (%)	26.22 (23.05-29.53)	30.4 (24.5-31.5)	0.895
MG (0-100)	27.9 (20.9-33.0)	35.9 (28.0-37.5)	0.208
Diàmetre AP (mm)	37.9 (31.2-52.1)	40.9 (24.6-43.5)	0.649
Diàmetre T (mm)	40.2 (34.3-54.5)	48.4 (34.7-59.2)	0.209
CCI	82.8 (50.5-97.4)	64.4 (52.1-70.9)	0.638
CLCI	112.9 (85.6-123.0)	103.2 (102.9-126.3)	0.920

9.2 Evolució de les variables en les dues cohorts

Per tal d'assegurar que l'evolució dels paràmetres cervicals al llarg del temps es devia a l'efecte del pesari, es va comparar la diferència entre l'examen 2 i l'examen 1 basal, tant en les pacients pesari com en els controls. Una vegada calculada la diferència entre aquests dos exàmens, aquesta es va comparar entre casos i controls, observant com, després de 4 setmanes, la LC havia augmentat en les pacients amb pesari (+1.47 mm) mentre que, com era d'esperar, havia disminuït en les pacients control (-2.56mm). Aquesta inversió de tendències va resultar estadísticament significativa ($p=0.006$). Pel que fa a l'ISA, també va mostrar diferències significatives entre grups ($p=0.044$), tornant-se més obtús en les pacients amb pesari (+11.25°) i més agut en controls (-4.61°).

No obstant, no es van observar diferències significatives en l'evolució de la resta de paràmetres cervicals ni en A-UCA o P-UCA ($p=0.125$ i $p=0.120$, respectivament).

9.3 Predicció de part prematur i d'esdeveniments perinatals adversos

Trenta-tres pacients van requerir la col·locació d'un pesari cervical per LC curta. D'entre elles, dues participants van requerir de la retirada del pesari i posterior realització d'un cerclatge cervical degut a un escurçament cervical progressiu i ràpid (<7 dies després de col·locar el pesari). La primera va finalitzar en una inducció per preeclàmpsia greu a les 35SA i la segona va tenir un part eutòcic a les 38SA. L'objectiu d'aquesta part de l'estudi consistia en determinar quins canvis produïts pel pesari ajuden a predir l'edat gestacional al part així com les complicacions perinatals. En conseqüència, aquestes dues pacients van ser excloses de l'anàlisi final ja que no era possible associar l'efecte produït pel pesari sobre el cèrvix d'aquestes pacients i l'edat gestacional al part. Per aquest motiu, d'ara endavant, farem referència exclusivament a les 31 participants incloses.

Entre les restants 31 pacients, quinze (48.4%) van ser incloses per presentar una LC curta després d'un episodi resolt d'APP i setze (51.6%) degut a una LC curta asimptomàtica en la ecografia de les 18-22 SA.

En el moment d'inclusió, l'edat gestacional mitjana era de 24.6 SA (19.1 a 32.1) i la LC mitjana de 18.3 mm (7.0 a 23.0). Les característiques sociodemogràfiques detallades es poden veure a la Taula 13.

Taula 13. Característiques demogràfiques de les participants en el moment d'inclusió. Classificades segons si el part va ser abans o després de les 34 SA

	PART <34SA (n=6)	PART ≥34 SA (n=25)	p
Edat Materna (anys)	33.0 (18.0-42.0)	29.0 (23.0-37.0)	0.146
Edat gestacional (SA)	25.9 (19.9-29.4)	24.6 (19.6-32.1)	0.900
Longitud cervical (mm)	12.8 (7.0-23.0)	19.0 (5.6-33.4)	0.023
Origen Ètnic			0.305
Blanca	4 (66.7%)	19 (76.0%)	
Llatinoamericana	2 (33.3%)	2 (8.0%)	
Negra	0 (0%)	2 (8.0%)	
Sud-est Àsia	0 (0%)	2 (8.0%)	
IMC (Kg/m²)	27.8 (17.9-36.2)	25.3 (18.6-41.9)	0.865
Fumadora	2 (33.3%)	5 (20.0%)	0.596
Nivell educatiu			0.860
Baix	2 (33.3%)	11 (44.0%)	
Mitjà	2 (33.3%)	8 (32.0%)	
Alt	2 (33.3%)	6 (24.0%)	
PP en gestació prèvia	0 (0%)	2 (8.0%)	1.000
APP en actual gestació	4 (66.7%)	10 (40.0%)	0.370

Deu pacients (32.2%) van tenir un cultiu vaginal positiu en el moment d'inclusió. El bacteri més freqüentment aïllat va ser *Ureaplasma urealyticum*. En els casos amb cultiu positiu, es va administrar tractament amb clindamicina 300 mg cada 12 hores durant 7 dies, obtenint cultius vaginals negatius en tots els casos, després del tractament.

En el nostre centre, a totes les gestants amb LC < 15 mm se'ls ofereix una amniocentesi (AC) per tal de descartar l'existència d'una corioamnionitis subclínica. En aquest estudi, totes les gestants amb LC < 15 mm havien d'obtenir un cultiu de líquid amniòtic negatiu previ a la inserció del pesari per tal de participar-hi.

En totes les participants el pesari va poder ésser inserit a la vagina en el primer intent; no obstant, en tres de les participants (9.7%) l'ecografia transvaginal va mostrar com el pesari no es trobava correctament situat encerclant la totalitat del cervix. Mitjançant la manipulació unidigital es va aconseguir recol·locar el pesari correctament en totes elles, sense requerir extreure el dispositiu de la vagina. Cal remarcar que abans de la realització de l'ecografia transvaginal, l'investigador creia que el pesari es trobava correctament situat, tot i haver rebut entrenament i ser especialista en el maneig de gestants amb pesari cervical.

Durant el seguiment gestacional, mitjançant ecografia transvaginal, es va detectar una pacient addicional que va requerir de reposicionament digital del pesari. Així doncs, un total de quatre pacients (12.9%) van requerir de recol·locació del pesari

en algun moment de la gestació i totes elles van poder ser identificades per mitjà de l'ecografia transvaginal.

L'edat gestacional mitjana al part va ser de 37.0 SA (21.6 a 40.1) i l'edat gestacional mitjana en la qual es va retirar el pesari va ser de 36.2 SA (21.4-37.9). Les participants van dur el pesari una mitjana de 63.0 dies (7.0-116.2).

Catorze de les gestants (45.2%) van presentar almenys un episodi d'APP després de la inclusió i dotze d'elles van requerir de la retirada prematura del pesari (38.7%), degut a contraccions resistents al tractament tocolític, a una edat gestacional mitjana de 28.6 SA (21.4-35.40). Tres pacients van ser diagnosticades de RPM-P després de la inclusió, a una edat gestacional mitjana de 30.0 SA (28.7-30.9).

Vint-i-tres gestants (74.2%) van iniciar el treball de part de forma espontània, tres van requerir inducció del part a ≥ 34 SA degut a RPM-P (9.7%), tres més van ser induïdes a les ≥ 37 SA (9.7%) per diagnòstic de preeclàmpsia lleu i en dues es va realitzar una cesària electiva a les 39SA (6.4%).

Vint pacients van tenir un part ≥ 37 SA (64.5%), 11 a les < 37 SA (35.5%), 6 a les < 34 SA (19.4%) i 2 a les < 28 SA (6.5%). Totes les pacients que van tenir un part < 34 SA, el treball de part es va iniciar de forma espontània. Només va haver una mort perinatal en una pacient que va parir a les 21.6 SA.

Quan ens centrem en les gestants que van tenir un part <34 SA, observem com la proporció de pacients que havien segut reclutades després d'APP no difereix de la proporció present en les que van tenir un part ≥ 34 SA (66.7% vs 40.0%, $p=0.370$).

Nou nounats (29.0%) van presentar com a mínim un esdeveniment advers perinatal (APO) i entre ells, 6 (19.4%) van presentar al menys un APO sever. Aquests 6 casos són els mateixos 6 que van presentar un part espontani <34 SA. Com a conseqüència, d'ara endavant, la capacitat predictiva de part <34 SA coincideix amb la capacitat predictiva d'APO sever. Els resultats perinatals es troben detallats a la Taula 14.

Taula 14. Resultats perinatals classificats segons si el part va ser abans o després de les 34 SA

	PART <34SA (n=6)	PART ≥34 SA (n=25)	p
Mort perinatal	1 (16.7%)	0	0.167
Pes al néixer (grams)	1,245 (430-1,750)	2,930 (2,170-3,575)	<0.001
APGAR 1 minut	5 (0-9)	9 (7-9)	<0.001
APGAR 5 minuts	7 (0-10)	10 (8-10)	<0.001
APGAR 10 minuts	9 (0-10)	10 (8-10)	<0.001
pH vena umbilical	7.34 (7.05-7.42)	7.35 (7.26-7.35)	0.915
pH arteria umbilical	7.20 (6.94-7.37)	7.29 (7.22-7.38)	0.109
Qualsevol APO	6 (100%)	3 (12%)	<0.001
Al menys un APO sever	6 (100%)	0	<0.001
Cap APO	0	22 (88.0%)	<0.001
Corioamnionitis	3 (50.0%)	0	0.002
HIV ≥ III	1 (16.7%)	0	0.167
NEC	0	0	NA
Taquipnea transitòria	3 (50.0%)	1 (4.0%)	0.538
Membrana hialina	2 (33.3%)	0	0.023
SDR	1 (16.7%)	0	0.167
DBP	1 (16.7%)	0	0.167
Surfactant	1 (16.7%)	0	0.167
ECMO	1 (16.7%)	0	0.167
Suport respiratori invasiu	1 (16.7%)	0	0.167
CPAP >12h	5 (83.3%)	2 (8.0%)	<0.001
Oxigen >48h	4 (66.7%)	2 (8.0%)	0.003
Retinopatia	1 (16.7%)	0	0.167
Sèpsia neonatal	1 (16.7%)	0	0.167
UCI neonatal	5 (83.3%)	4 (16.0%)	0.004
Dies a la UCI neonatal	34.0 (21-116)	0 (0-11)	<0.001

Quan es comparen les característiques ecogràfiques cervicals basals (en el moment de reclutament) entre les pacients que han finalitzat en un part <34 SA (i van presentar APO severes) i ≥ 34 SA (i sense APO severes), la LC va ser la única variable amb diferències significatives entre grups (19.0 vs 12.8 mm; $p=0.023$).

No obstant, quan es comparen les característiques cervicals després de la inserció del pesari, les pacients que van tenir el part ≥ 34 SA havien assolit, de forma estadísticament significativa, major LC (23.5 vs 13.0 mm; $p=0.03$), A-UCA més agut (101.0° vs 134.0° ; $p=0.004$), ISA més obtús (140.0° vs 95.7° ; $p=0.047$) i menor CLCI (118.0 vs 176.1; $p=0.029$) comparat amb aquelles que van tenir un part <34 SA. Cap altre paràmetre cervical després del pesari va mostrar diferències significatives entre grups.

Pel que fa a la magnitud del canvi, es va calcular la diferència mitjana de cada paràmetre entre l'examen 1 post i l'examen basal. Una vegada calculats, es va comparar entre grups. Els canvis més rellevants els trobem en la LC i l'A-UCA, on observem com la LC i l'A-UCA pràcticament no s'havien modificat en aquelles pacients que van tenir un part <34 SA i en canvi la LC va augmentar uns 4mm i l'A-UCA va disminuir uns 23° en aquelles que van tenir un part ≥ 34 SA. Aquestes diferències van ésser estadísticament significatives ($p=0.001$ i $p=0.02$, respectivament).

Podem observar en detall tots els paràmetres cervicals avaluats en la taula 15.

Taula 15. Resultats perinatals classificats segons si el part va ser abans o després de les 34 SA

	PART \geq 34 SA (n=25)	PART <34SA (n=6)	p
LC basal	19.0 (7.0-23.0)	12.8 (8.8-18.2)	0.023
LC post-pesari	23.5 (6.5-33.4)	13.0 (5.6-18.2)	0.003
Canvi en LC	4.05 (-2.72 a 17.20)	-0.30 (-3.15 a 2.22)	0.001
A-UCA basal	120.8 (76.8-156.0)	135.5 (92.0-144.0)	0.190
A-UCA post-pesari	101.0 (67.3-160.6)	134.0 (109.0-149.0)	0.004
Canvi en A-UCA	-23.0 (-50.1 a 30.9)	-1.0 (-29.8 a 22.0)	0.020
A-UCA basal amb Valsalva	112.5 (56.8-154.1)	116.7 (68.6-130.0)	0.786
A-UCA post-pesari amb Valsalva	111.0 (46.4-165.3)	110.8 (71.9-127.0)	0.951
Canvi en A-UCA amb Valsalva	-9.55 (-54.75 a 60.11)	-2.00 (-19.2 a 8.61)	0.709
P-UCA basal	138.3 (97.0-211.7)	145.8 (94.2-180.0)	0.586
P-UCA post-pesari	120.3 (72.8-202.6)	121.9 (101.0-173.0)	0.667
Canvi en P-UCA	-19.42 (-69.00 a 53.16)	-13.3 (-48.4 a 18.0)	0.829
P-UCA basal amb Valsalva	155.1 (86.0-221.4)	156.0 (107.7-180.0)	0.804
P-UCA post-pesari amb Valsalva	132.3 (84.0-182.7)	152.0 (121.6-171.0)	0.368
Canvi en P-UCA amb Valsalva	-20.1 (-68.6 a 22.6)	-9.0 (-29.0 a 14.3)	0.147
V basal	26.9 (8.5-68.5)	21.0 (14.5-52.4)	0.717
V post-pesari	20.6 (6.0-52.4)	17.7 (8.6-31.9)	0.604
Canvi en V	-3.8 (-26.1 a 6.4)	-5.7 (-24.1 a 3.5)	0.534
VI basal	2.8 (0.3-23.6)	2.1 (0.7-6.9)	0.876
VI post-pesari	5.6 (0.1-14.0)	3.4 (1.2-7.9)	0.378
Canvi en VI	1.39 (-13.31 a 10.05)	1.52 (-5.68 a 4.79)	0.756

VFI basal	0.7 (0.1-5.9)	0.6 (0.2-2.8)	0.836
VFI post-pesari	1.9 (0.0-4.5)	1.0 (0.4-4.4)	0.568
Canvi en VFI	0.67 (-4.13 a 3.5)	0.6 (-1.99 a 1.77)	0.604
FI basal	28.1 (19.6-41.2)	32.7 (26.1-43.5)	0.120
FI post-pesari	30.5 (22.1-41.9)	30.9 (26.2-55.9)	0.568
Canvi en FI	1.48 (-9.9 a 19.3)	0.43 (-4.9 a 12.5)	0.836
MG basal	26.5 (14.8-53.9)	29.3 (20.6-41.7)	0.780
MG post-pesari	25.3 (12.8-46.5)	31.8 (19.8-41.7)	0.554
Canvi en MG	-2.3 (-21.6 a 14.7)	0.95 (-0.86 a 7.46)	0.179
Diàmetre AP basal	31.1 (14.5-41.1)	33.1 (25.9-36.3)	0.617
Diàmetre AP post-pesari	24.9 (15.3-37.7)	25.7 (16.7-29.8)	0.841
Canvi en Diàmetre AP	-6.1 (-20.4 a 5.6)	-7.9 (-15.7 a -3.8)	0.516
Diàmetre T basal	40.5 (22.8-61.9)	40.5 (23.3-47.2)	1.000
Diàmetre T post-pesari	35.3 (19.7-44.0)	37.3 (24.6-47.1)	0.756
Canvi en Diàmetre T	-3.24 (-25.0 a 9.1)	-1.43 (-8.3 a 6.5)	0.717
CCI basal	60.6 (30.5-100)	55.6 (46.3-76.1)	0.453
CCI post-pesari	73.6 (55.4-101.3)	68.7 (53-97.2)	0.604
Canvi en CCI	17.4 (-40.3 a 50.11)	13.31 (-0.13 a 33.5)	0.795
CLCI basal	171.9 (72.7-333.1)	197.3 (132.8-411.9)	0.271
CLCI post-pesari	118.0 (94.8-271.5)	176.1 (106.3-421.8)	0.029
Canvi en CLCI	-55.6 (-141.5 a 59.6)	-24.1 (-128.4 a 72.3)	0.500

ISA basal	109.4 (35.8-143.2)	81.2 (38.0-138.0)	0.378
ISA post-pesari	140.9 (83.4-186.3)	95.7 (50.0-145.0)	0.038
Canvi en ISA	38.12 (-45.2 a 86.3)	9.4 (-2.9 a 46.4)	0.021
ISA basal amb Valsalva			
ISA basal amb Valsalva	91.9 (35.4-162.2)	130.3 (52.0-135.6)	0.749
ISA post-pesari amb Valsalva	121.7 (28.0-192.3)	107.4 (64.0-161.1)	0.762
Canvi en ISA amb Valsalva	34.97 (-41.0 a 98.6)	11.0 (-22.9 a 25.7)	0.092

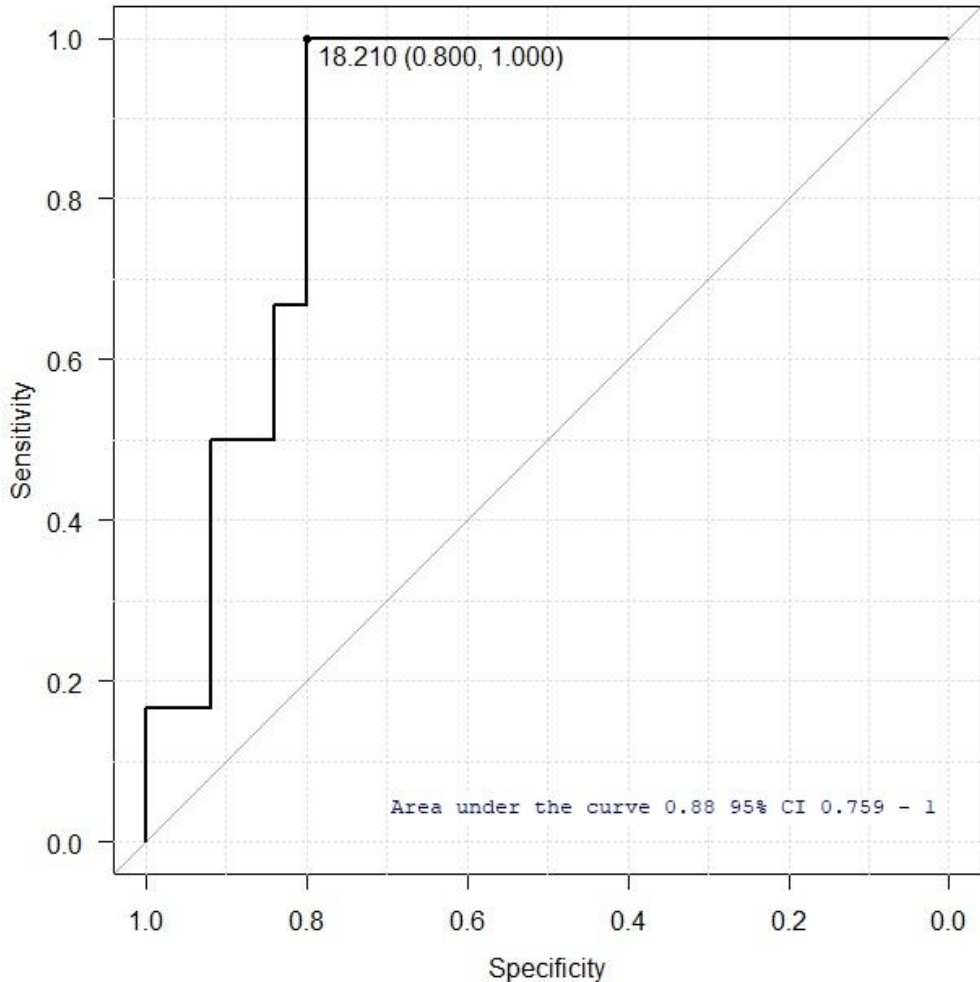
Com veiem a la taula anterior, només un dels paràmetres mesurats en el moment basal, 4 dels paràmetres mesurats després d’inserir el pesari i 3 de les diferències calculades entre l’examen 1 post i l’examen basal, presenten diferències significatives entre les gestants amb part <34 SA i \geq 34 SA. Amb aquests resultats es dedueix que la mesura dels paràmetres cervicals després de la inserció del pesari, és el moment que millor prediu part <34 SA, en gestants portadores de pesari.

Per tal de comparar la capacitat d’aquests 4 paràmetres cervicals, mesurats després de la inserció del pesari, de predir part <34 SA i APO severes, es van utilitzar les corbes de característica operativa del receptor (ROC).

La LC post-pesari va mostrar la major àrea sota la corba (AUC 0.88, 95% CI 0.76-1.00) en comparació amb A-UCA post (AUC 0.87, 95% CI 0.73-1.00), CLCI post (AUC 0.79, 95% CI 0.55-1.00) i ISA post (AUC 0.78, 95% CI 0.56-0.99) (Figures 30 a 33).

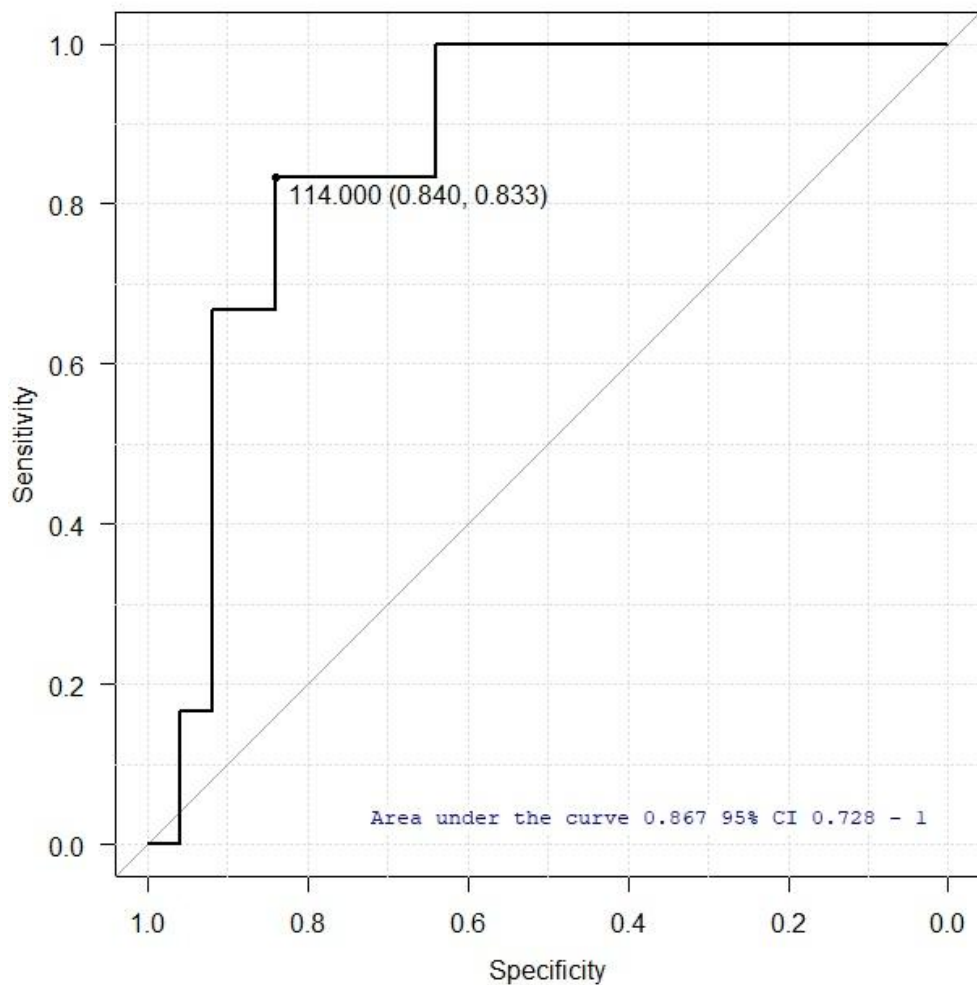
Posteriorment es va calcular la sensibilitat (S), especificitat (E), valor predictiu positiu (VPP) i valor predictiu negatiu (VPN) de les 4 variables prèvies per tal d'obtenir els punts de tall òptim per a la predicció de PP<34SA i APO severa

Figura 30. AUC de la LC post-pesari. Font: elaboració pròpia



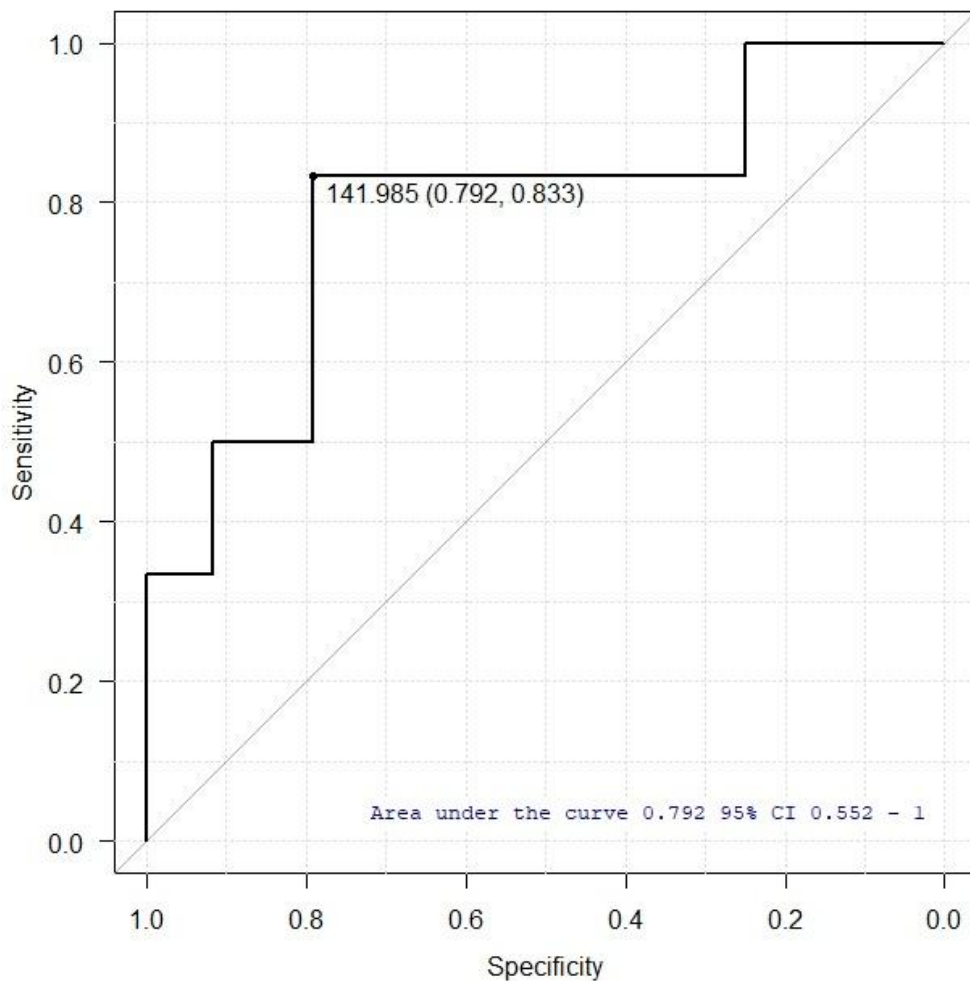
Una LC-post de 18.21 mm posseeix una S=100.0%, E=80.0%, VPP=54.5% i VPN=100% per a predicció de PP <34 SA.

Figura 31. AUC de l'A-UCA post-pesari. Font: elaboració pròpia



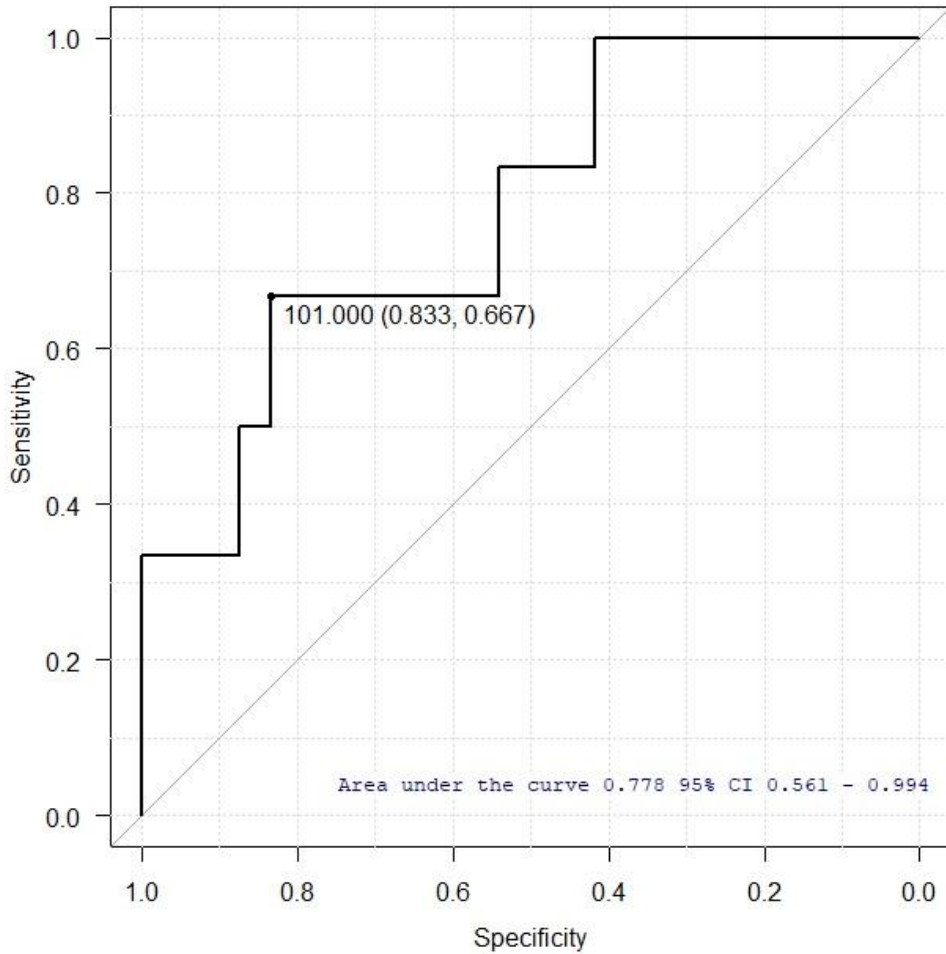
Un A-UCA-post de 114.0° posseeix una S=83.3%, E=84.0%, VPP=55.5% i VPN=95.4% per a predicció de PP <34 SA.

Figura 32. AUC del CLCI post-pesari. Font: elaboració pròpia



Un CLCI de 142.0 posseeix una S=83.3%, E=79.2%, VPP=49.0% i VPN=95.2% per a predicció de PP <34 SA.

Figura 33. AUC de l'ISA post-pesari. Font: elaboració pròpia



Un ISA-post de 101.0° posseeix una S=66.7%, E=83.3%, VPP=48.9%, VPN=91.2% per a predicció de PP <34 SA.

La maniobra de Valsalva no va mostrar un increment de la capacitat predictiva de cap de les variables estudiades.

Finalment es va comparar la capacitat predictiva de les variables anteriors entre pacients simptomàtiques i asimptomàtiques, mostrant com la predicció és més acurada en pacients asimptomàtiques. En gestants amb LC curta després d'una APP només la LC post-pesari i l'A-UCA post-pesari conserven bona predicció de PP<34SA i d'esdeveniments perinatals adversos severos (Taula 16).

Taula 16. Predicció de PP<34 SA segons grup clínic (simptomàtiques vs asimptomàtiques)

	AUC (IC 95%)	Punt de tall	S	E
ASIMPTOMÀTIQUES				
LC post-pesari	0.964 (0.865-1.0)	16.34 mm	92.9%	100%
A-UCA post-pesari	1.0 (1.0-1.0)	131.0°	100%	100%
ISA post-pesari	0.962 (0.855-1.0)	90.35°	92.3%	100%
CLCI post-pesari	0.923 (0.741-1.0)	147.1°	84.6%	100%
POST-APP				
LC post-pesari	0.795 (0.556-1.0)	18.21 mm	63.6%	100%
A-UCA post-pesari	0.75 (0.492-1.0)	109.0°	54.5%	100%
ISA post-pesari	0.523 (0.092-0.953)	50.0°	100%	25.0%
CLCI post-pesari	0.682 (0.306-1.0)	142.0°	72.7%	75.0%

10 DISCUSSIÓ

10. DISCUSSIÓ

El treball de recerca en el que es basa aquesta tesi demostra que és possible avaluar les característiques cervicals per ecografia 2D i 3D així com determinar l'efecte que el pesari exerceix sobre aquestes característiques. Un altre fet rellevant és que les modificacions cervicals després de la inserció del pesari permeten comprendre els mecanismes d'acció del dispositiu amés de predir en quines pacients el pesari tindrà èxit i per tant tindran un part ≥ 34 SA.

10.1 Resultats principals

El PP espontani és un síndrome heterogeni amb una classificació complexa basada en etiologies subjacents, característiques maternes, característiques de la gestació actual i la història obstètrica de la gestant. Per aquest motiu és raonable pensar que existeixen mecanismes diversos pels quals intervenen els diferents tractaments disponibles per a la prevenció del PP i que possiblement aquests tractaments poden resultar efectius en un context clínic concret però no en qualsevol pacient en risc de PP.

En conseqüència, disposar d'un coneixement exhaustiu dels mecanismes d'acció de cada eina de prevenció de PP, així com dels indicadors que ajuden a predir l'èxit o el fracàs de cadascun d'ells resulten essencials per poder seleccionar l'estratègia de prevenció més apropiada per a cada pacient i escenari clínic concret.

Els mecanismes a través dels quals la Pg i el cerclatge actuen han estat àmpliament estudiats i són homogèniament acceptats per la comunitat científica. Pel contrari, cap estudi previ s'ha dissenyat per tal d'aclarir quins efectes té el pesari en el cèrvix i quines variables ajuden a predir la seva efectivitat. Tot i això, algunes teories han estat proposades en treballs publicats fins a l'actualitat, especulant que el pesari podria millorar l'A-UCA, augmentar la LC, angular el cèrvix cap a la cara posterior de la vagina o generar un edema cervical que milloraria l'aïllament de les membranes fetals de la vagina (188,189,195).

Malauradament cap d'aquests treballs ha estat capaç de demostrar si alguna d'aquestes teories era certa. En el present treball s'analitzen detalladament les característiques cervicals per ecografia, abans i després de la col·locació del pesari cervical i es donen respostes a algunes d'aquestes qüestions.

10.1.1 Mecanismes d'acció del pesari

En estudis previs s'ha demostrat que ambdós UCA són capaços de predir PP, de forma que tant A-UCA com P-UCA obtusos comporten un major risc de PP tant en població de baix risc com d'alt risc de PP (190–192,198). El present estudi mostra que les pacients amb cèrvix curt tenen uns UCA més obtusos, en el moment basal, que les pacients amb cèrvix normal (104.8° vs 122.0° per A-UCA i 109.0° vs 138.3° per P-UCA) i amés, mostra com el pesari millora ambdós angles, tornant-los més aguts (de 122.0° a 106.0° per A-UCA i de 138.3° a 119.3° per P-UCA).

En contra del que esperàvem, aquest efectes sobre el cèrvix no es van veure magnificats per l'efecte de la maniobra de Valsalva.

Diversos treballs han dut a terme recerca bàsica a través de models biomecànics assistits per ordinador, de l'úter i el cèrvix, per tal d'estudiar la biomecànica implicada en aquests teixits durant la gestació (258,262). Aquests models mostren com l'estrès al qual és sotmès el cèrvix es concentra principalment a nivell de l'OCI i del teixit circumdant. Quan en aquest model es simulen diverses angulacions entre l'eix del cos uterí i del coll uterí es posen de manifest els canvis en l'estrès sofert pel cèrvix, mostrant com aquest és minimitzat quan els dos eixos es troben alineats i per tant ambdós UCA es troben a prop de 90° ($A-UCA = 90^\circ = P-UCA$) (262).

Per tant, per valorar l'alineament cervicouterí haurem d'utilitzar els dos UCA. Com a alternativa, es pot utilitzar l'ISA ja que pel fet que és un valor complementari a la suma dels dos UCA, suposa una mesura estimada de l'eix cervicouterí. Tot i que l'ISA no ha estat mai validat, resulta factible assumir que un ISA proper a 180° indicaria bon alineament cervicouterí i que, al contrari, com més llunyà de 180° es trobi l'ISA, més desfavorable serà l'alineament cervicouterí. Aquesta hipòtesi és congruent amb les troballes del nostre estudi, ja que la mitjana de l'ISA basal en els controls era de 143.0° mentre que en les de LC curta era de 106.8° . Amés, en les pacients que van rebre pesari, l'ISA va augmentar de 106.8° fins a 139.8° . Aquest canvi significatiu persistia a la ecografia realitzada 4 setmanes després.

De fet, en les imatges de l'article on s'avalua l'A-UCA per RMN en pacients amb pesari, conclouen que el pesari redueix l'AUCA, quan en realitat les imatges mostren com el pesari redueix ambdós UCA i per tant, augmenta l'ISA (195). Això es deu a que el pesari corregeix l'angulació del cervix però sobretot a que subjecta el segment uterí cap amunt, alliberant el cervix de l'estrès al qual es trobava sotmès (Figura 34).

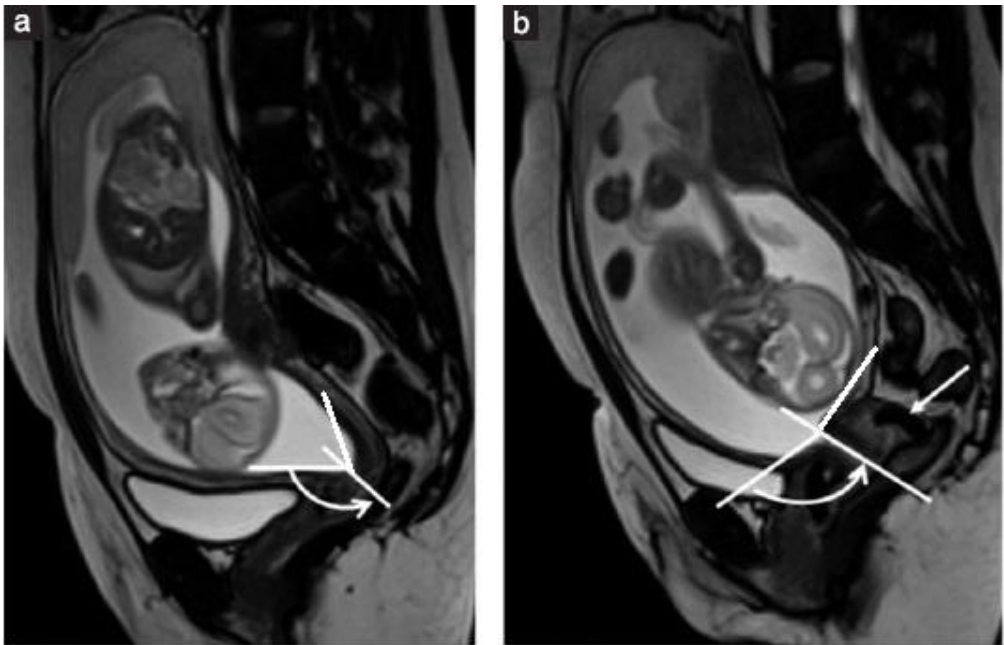


Figura 34. Angle cervicouterí anterior, posterior i ISA abans (a) i després (b) de la inserció del pesari cervical. En aquesta imatge s'aprecia com el pesari subjecta el segment uterí amunt i com corregeix l'angulació del cervix respecte l'úter. Adaptat de Cannie M, et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013; 42: 426-433.

L'eina més utilitzada per a establir el risc de PP és la LC (171). Aquesta disminueix fisiològicament a mida que augmenta l'edat gestacional, però valors per sota dels punts de tall es correlacionen amb major risc de PP tant en poblacions d'alt risc com de baix risc de PP (128). Així mateix, en pacients portadores de cerclatge cervical, un escurçament de la LC després de la intervenció quirúrgica comporta un augment de risc de PP (349).

En el present estudi es mostra com el pesari incrementa la LC immediatament després de la seva inserció (mitjana=4.47mm); tot i això la LC restava més curta que en els controls (35.9 vs 23.0 mm). Després de 4 setmanes, els controls van patir un escurçament fisiològic de la LC de 2.56mm, com era d'esperar, mentre que en les pacients amb pesari, la LC es mantenia 1.47 mm per sobre de la LC basal ($p=0.006$). Aquest fet demostra com el pesari és capaç d'allargar el cèrvix i a la vegada de contenir l'escurçament progressiu que patiria el cèrvix en condicions normals.

Cal destacar que el fet que els controls siguin gestants amb cèrvix normal fa aquest resultat més rellevant, ja que caldria esperar que l'escurçament progressiu fos més acusat en gestants amb cèrvix curt que en gestants amb cèrvix normal (350).

Dos índexs de consistència cervical han estat descrits en la literatura: el CCI i el CLCI (200–203). Els dos es calculen a partir l'índex entre mesures cervicals obtingudes abans i després d'aplicar pressió sobre el cèrvix a través del transductor transvaginal. La magnitud de compressió que experimenta el cèrvix reflecteix la

consistència del cèrvix i consistències menors (CLCI augmentat i CCI reduït) es correlacionen amb major risc de PP.

En aquest estudi vam plantejar que l'edema cervical i el suport mecànic que ofereix el pesari podria augmentar la consistència del teixit cervical i que per tant, podríem quantificar aquests canvis per mitjà del CCI i del CLCI. Els resultats van mostrar com els cèrvixs curts tenien una consistència menor que els cèrvixs llargs (CCI: 28.1 vs 82.8; CLCI: 172.9 vs 112.9) i que el pesari millorava aquest paràmetres des del moment que era inserit, reduint el CLCI (de 172.9 a 126.3) i incrementant el CCI (de 58.1 a 73.6).

Múltiples factors intervenen en el procés de maduració cervical, entre ells el factor de creixement endotelial vascular (VEGF) que ha mostrat induir l'angiogènesi i activar la síntesi d'òxid nítric a nivell cervical, comportant un augment del nombre de vasos i del flux a través d'ells (351). El flux vascular pot ser mesurat a través dels índexs vasculars (VI, VFI i FI) a través del power Doppler en 3D (227). En gestacions de baix risc, els índexs vasculars no augmenten significativament al llarg de la gestació (219). No obstant, en gestacions d'alt risc de PP, VI i VFI es troben augmentats en pacients amb APP en comparació amb gestants amb LC curta asimptomàtica (230). Com sabem, l'edema es troba present en fins al 38.6% del cèrvixs de portadores de pesari com a conseqüència de la compressió exercida per aquest (195). Per tant, resulta plausible pensar que els índexs vasculars haurien de

disminuir, el V hauria d'augmentar i l'escala de grisos (MG) hauria d'incrementar després de la inserció del pesari. Malauradament cap d'aquestes hipòtesis va poder ser confirmada en aquest estudi. Els índexs vasculars i els MG basals no diferien entre grups i els valors després del pesari oferien informació contradictòria, així com el V, el qual disminuïa després del pesari. Aquests resultats paradoxals es deuen a que la visualització dels volums obtinguts per VOCAL resultava insuficient a conseqüència de la ombra exercida per part del pesari sobre el cèrvix.

10.1.2 Predicció de PP i APO

El nostre grup va publicar el 2017 un subanàlisi del PECEP-Trial en el qual mostrava com la LC augmentava una mitja de 2.6 mm per l'efecte del pesari, mentre que disminuïa una mitja de 3.6 mm en les pacients control (gestants amb LC curta sense cap tractament), essent aquesta diferència estadísticament significativa ($p < 0.001$) (188). Amés, en aquest estudi es mostrava com el benefici del pesari era màxim en les gestants amb LC 11-15 mm en el moment d'inclusió, incrementant la duració de la gestació una mitja de 46.9 dies (IC 95%: 33.6-60.4). En gestants amb LC < 11 mm i > 15 mm, aquest increment en la duració seguia essent significatiu però l'efecte era menys intens (Figura 35). Malauradament, en aquell estudi la mesura de la LC no es va realitzar en un moment concret després de la LC d'inclusió, sinó que es va obtenir en qualsevol moment després de la inclusió, sempre abans de les 24+0 SA. Possiblement, aquest va ser el motiu pel qual no es va aconseguir trobar associació entre l'increment de la LC i l'edat gestacional al part.

	Number of patients for each group		Days of difference (mean)	95% CI	p values
	Pessary group n = 190	Expectant management group n = 190			
CL <= 10 mm	12	16	30.33	(14.2; 46.4)	0.0006
CL [11–15 mm]	16	11	46.9	(33.6; 60.4)	0.0001
CL [16–20 mm]	77	78	21.1	(15.6; 26.5)	0.0001
CL > 20 mm	85	85	10.0	(4.8; 15.3)	0.0002

Figura 35. Dies de gestació guanyats segons la LC al moment d'inclusió en pacients amb pesari i en controls. Adaptat de Mendoza, M.; et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017; 13:1596-1601.

En el present estudi, mostrem com el pesari va produir un efecte significatiu en moltes de les variables cervicals estudiades, però només algunes d'elles van mostrar capacitat per predir PP<34SA i APO severes. En aquest sentit, les 6 gestants amb PP<34SA presentaven, després de la inserció del pesari (examen post-pesari), una LC menor, un ISA més agut, un A-UCA més obtús i un CLCI augmentat respecte a les 25 gestants amb part \geq 34SA. Quan classifiquem les participants segons el grup clínic al qual pertanyen (simptomàtiques i asimptomàtiques), observem com la predicció del PP<34SA és més precisa en gestants asimptomàtiques que en simptomàtiques. Entre aquestes variables predictores de PP, la LC i l'A-UCA mesurats després de la inserció del pesari, posseïen la major AUC per predir PP<34SA tant en gestants simptomàtiques com asimptomàtiques. Afegint aquest fet a que la LC i l'A-UCA són dos paràmetres que fàcilment es poden obtenir en un examen ecogràfic rutinari, els converteixen en els paràmetres més adients per a la monitorització del pesari i per a la predicció de PP<34 SA i APO severes.

Les pacients participants en aquest estudi procedeixen de dues situacions clíniques diferents: asimptomàtiques amb LC curta i LC curta després d'un episodi resolt d'APP. La LC curta asimptomàtica i la LC curta després d'un episodi d'APP corresponen a dos escenaris clínics diferents amb etiologies també clarament diferenciades. L'objectiu principal d'aquest estudi consisteix en avaluar els efectes del pesari sobre el cèrvix. Aquests efectes avaluats són de característiques eminentment físiques i biomecàniques i per tant, observables en qualsevol cèrvix curt, ja que els efectes del pesari en el cèrvix són independents de la causa de l'escurçament cervical. No obstant, el fet de pertànyer a un grup clínic o a un altre sí que influeix en el pronòstic i així ha quedat reflectit en la capacitat de predicció de PP d'aquests paràmetres, essent millors predictors en gestants asimptomàtiques. Aquest fet es deu, possiblement, a que en gestants simptomàtiques, els mecanismes que condueixen al PP són més heterogenis i, en canvi, en gestants asimptomàtiques la causa subjacent predominant sol ser un factor cervical i per tant, la seva predicció és més acurada a partir de paràmetres cervicals.

Les troballes d'aquest estudi no són només congruents amb la bibliografia publicada fins a l'actualitat, sinó que amés tenen plausibilitat biològica ja que mostren com el pesari prevé la prematuritat corregint els UCA, incrementant la consistència cervical i allargant la LC.

10.1.3 Correcta col·locació del pesari cervical

El nostre equip té àmplia experiència en l'ús del pesari per a la prevenció del PP, però tot i això, l'ecografia transvaginal ha demostrat que pot detectar un 12.9% de pesaris que no es troben correctament col·locats. Això ha estat així fins i tot quan un examinador expert creia que el pesari es trobava correctament situat al voltant del cèrvix. Resultats similars van ser observats en l'estudi amb RMN en pesari, dut a terme, igualment, en un centre amb elevada experiència en l'ús del pesari; on fins a un 15% dels pesaris no estaven correctament col·locats (195). Creiem que aquest fet és rellevant pel motiu que alguns dels assajos clínics publicats fins a l'actualitat, no realitzaven ecografia transvaginal després d'inserir el pesari i, en algun d'ells, el personal investigador no havia rebut formació per a la inserció i seguiment posterior de les gestants amb pesari (316,352). En conseqüència, seria raonable pensar que part dels pesaris utilitzats en aquests estudis no es trobaven correctament situats i per tant, no haurien exercit la seva funció correctament.

Per aquesta raó, creiem que el personal investigador en estudis futurs encaminats a avaluar la utilitat del pesari cervical per a la prevenció del PP, hauria de rebre l'entrenament adequat i que la correcta col·locació de cada pesari cervical s'hauria de verificar, de forma rutinària, mitjançant l'ecografia transvaginal.

10.2 Punts forts i limitacions

10.2.1 Punts forts

Es tracta del primer estudi prospectiu dissenyat per a comprendre els efectes del pesari sobre el cèrvix mitjançant un anàlisi ecogràfic exhaustiu i detallat de múltiples paràmetres cervicals que, en la bibliografia, havien demostrat associació amb el PP en diferents contextos clínics.

Els resultats ofereixen una explicació plausible i congruent amb el coneixement actual, que expliquen per primer vegada, alguns dels mecanismes d'acció pels quals el pesari exerceix el seu efecte.

En aquest estudi es mostra per primera vegada, com alguns dels efectes sobre el cèrvix, generats pel pesari, permeten predir de forma precisa el risc de PP<34 SA i la presència d'APO severes i que amés, en alguns d'ells, els canvis persisteixen fins a 4 setmanes després de la seva inserció. Aquest coneixement podrà ser utilitzat en estudis futurs en els quals s'utilitzin estratègies individualitzades per a la prevenció del PP, ja sigui combinant diferents eines terapèutiques com detectant aquelles pacients en les que el pesari tindria poques possibilitats d'èxit i per tant un mètode alternatiu hauria de ser utilitzat en el seu lloc.

Tots els exàmens han estat realitzats per un investigador expert en el maneig del pesari cervical i acreditat per la FMF per a assessorament de la LC, el qual amés ha

rebut formació prèvia en l'ús del VOCAL per tal d'obtenir resultats de major qualitat.

Aquest estudi mostra, per primera vegada, que la comprovació ecogràfica permet verificar la correcta col·locació del pesari.

El fet que les participants vinguin de les dues situacions clíniques principals en les que el pesari ha mostrat eficàcia, fa aquests resultats aplicables a un ventall més ampli de gestants candidates a pesari cervical.

10.2.2 Limitacions

Tot i el gran nombre de paràmetres estudiats en repetides ocasions, s'ha de tenir en compte que aquestes s'han realitzat en només 57 pacients i això podria conduir a conclusions menys acurades que si la mida mostral fos superior. No obstant, confiem en els resultats obtinguts ja que les mitjanes, rangs i desviacions estàndards de la LC i l'A-UCA en aquest estudi coincideixen amb les obtingudes en estudis previs, de major mida mostral, publicats de pacients del nostre centre (188,192).

L'ecografia 3D , el power Doppler i el VOCAL no havien estat prèviament utilitzats per a l'avaluació cervical de gestants portadores de pesari i, en la nostra opinió, aquestes tècniques no són adequades en presència del pesari cervical, degut a que l'ombra generada per aquest impedeix la visualització de part del cèrvix. Per aquest

motiu, els resultats referents a aquestes tècniques, mostrats en aquest estudi, no permeten extreure cap tipus de conclusió fonamentada.

Per contra, les mesures realitzades per ecografia 2D són fàcilment obtingudes i interpretables simplement introduint la sonda transvaginal dins del pesari. Durant el disseny de l'estudi, ens preocupava que el fet d'introduir la sonda dins del pesari pogués modificar l'angle cervicouterí i per tant, distorsionés els resultats obtinguts. Per aquest motiu, el disseny inicial d'aquest projecte incloïa la realització d'una RMN per tal de verificar la reproductibilitat dels UCA per ecografia transvaginal. Malauradament el comitè d'ètica va desestimar l'ús de la RMN per a aquest propòsit i no disposem d'aquesta informació. La nostra impressió és que la mesura dels UCA ha estat correcta degut a les propietats elàstiques de la vagina, que han permès que l'exploració cervical ecogràfica es pogués dur a terme sense desplaçar significativament el pesari. No obstant, aquesta possibilitat només pot ser dilucidada per mitjà d'un estudi comparatiu entre RMN i ecografia transvaginal.

Una altra limitació a destacar és que el fet que les pacients procedissin de dos grups clínics diferents (51.6% asimptomàtiques i 48.4% amb LC curta després d'una APP) podria fer els que els resultats fossin més heterogenis i per tant, menys extrapolables a un sol d'aquests dos grups. Amés, el fet de que es tractin de dos grups amb pronòstic i resultats diferents, podria comportar un biaix a la hora d'interpretar la capacitat de predicció de PP i APO severes.

En el moment de realització de l'estudi, no disposàvem de la determinació de la IL-6 en líquid amniòtic i per tant no es va poder descartar inflamació intraamniòtica. Aquest fet és rellevant ja que la inflamació amniòtica es un factor de confusió important a la hora d'interpretar els resultats perinatal.

Finalment, ens agradaria comentar que la utilització de gestants amb LC normal com a controls, ens han permès conèixer com evolucionen els paràmetres cervicals estudiats de forma fisiològica en gestacions de baix risc. No obstant això, hauria estat de major interès poder comparar l'evolució d'aquests paràmetres amb un grup control constituït per gestants amb LC curta però sense pesari cervical. Amb aquests controls, l'efecte del pesari hauria quedat millor exposat ja que l'evolució esperada en les dues cohorts hauria estat més comparable. Per aquesta raó, creiem que el fet d'utilitzar pacients sanes com a controls ha dificultat la identificació d'alguns dels efectes generats pel pesari. Tot i això, en aquest estudi hem pogut observar com el pesari aconseguia canviar la historia natural d'algun d'aquesta paràmetres, fins i tot quan la comparació s'ha realitzat amb controls sans. El motiu pel qual no es van utilitzar controls amb LC curta és que, en el nostre centre, la majoria de gestants en risc de part prematur reben pesari o cerclatge com a primera línia de tractament, quedant per tant, poques gestants disponibles amb LC curta i cap dispositiu que distorsioni el cèrvix uterí.

11

CONCLUSIONS

11. CONCLUSIONS

- L'ecografia 2D permet realitzar una avaluació exhaustiva dels efectes del pesari sobre el cèrvix uterí.
- L'avaluació ecogràfica 3D per mitjà del power Doppler i del VOCAL no són adequats per a l'estudi del cèrvix en gestants portadores de pesari.
- El pesari cervical incrementa la consistència cervical, impedeix l'escurçament cervical progressiu i corregeix l'angulació cervicouterina, reduint d'aquesta manera l'estrès al que es troba sotmès el teixit cervical durant la gestació i augmentant la resistència del cèrvix per fer front a aquestes forces.
- La baixa qualitat de les imatges cervicals en 3D, en portadores de pesari, no ha permès validar o descartar si la presència d'edema, el canvi de volum cervical o de la vascularització cervical intervenen en els processos que condueixen a la reducció del PP a conseqüència del pesari.
- Les mesures de la LC, l'A-UCA, el CLCI i l'ISA immediatament després de la inserció del pesari cervical permeten predir les pacients que tindran un part PP<34 SA, essent la LC i l'A-UCA, els millors predictors.
- La predicció del PP<34SA és més acurada en gestants amb LC curta asíntomàtica, essent la LC i l'A-UCA post-pesari les úniques variables predictives en gestants amb LC curta simptomàtica.

- Aquests coneixements permeten detectar de forma anticipada en quines pacients el pesari té més possibilitats de ser efectiu concedint la possibilitat de dissenyar estratègies on es contempli la utilització de tractaments alternatius o complementaris en la prevenció del PP.
- L'ecografia transvaginal permet detectar aquells pesaris que no es troben correctament situats al voltant del cèrvix i que per tant poden ser manualment recol·locats per a que exerceixin la seva funció.
- Els estudis futurs destinats a avaluar l'ús del pesari en la prevenció del part prematur haurien de dedicar esforços en la formació del personal investigador participant, per tal de garantir resultats vàlids, fiables i comparables.



12 BIBLIOGRAFIA

12. BIBLIOGRAFIA

1. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151-61.
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, 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.
3. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0191002.
4. Blencowe H, Lee AC, Cousens S, Bahalim A, Narwal R, Zhong N, et al. Preterm birth-associated neurodevelopmental impairment estimates at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013;74(Suppl 1):17-34.
5. Lawn JE, Davidge R, Paul VK, Xylander S von, de Graft Johnson J, Costello A, et al. Born Too Soon: Care for the preterm baby. *Reprod Health*. 2013;10(Suppl 1):S5.
6. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
7. Morisaki N, Togoobaatar G, Vogel JP, Souza JP, Rowland Hogue CJ, Jayaratne K, et al. 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;121 Suppl 1:101-9.
8. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet*. 2002;360(9344):1489-97.
9. Gotsch F, Gotsch F, Romero R, Erez O, Vaisbuch E, Kusanovic JP, et al. The preterm parturition syndrome and its implications for understanding the biology, risk assessment, diagnosis, treatment and prevention of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22 Suppl 2:5-23.
10. Brunton PJ. Neuroactive steroids and stress axis regulation: Pregnancy and beyond. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;160:160-8.
11. Dole N, Savitz DA, Hertz-Picciotto I, Siega-Riz AM, McMahon MJ, Buekens P. Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol*. 2003;157(1):14-24.
12. Moutquin J-M. Socio-economic and psychosocial factors in the management and prevention of preterm labour. *BJOG*. 2003;110 Suppl 20:56-60.

13. Kota SK, Gayatri K, Jammula S, Kota SK, Krishna SVS, Meher LK, et al. Endocrinology of parturition. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(1):50-9.
14. Salafia CM, Ghidini A, Lopèz-Zeno JA, Pezzullo JC. Uteroplacental pathology and maternal arterial mean blood pressure in spontaneous prematurity. *J Soc Gynecol Investig.* 1998;5(2):68-71.
15. Ramos GC. Inflammation as an animal development phenomenon. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:983203.
16. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science.* 2014;345(6198):760-5.
17. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell.* 2010;140(6):771-6.
18. Klein LL, Gibbs RS. Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(6):1493-502.
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(5):1094-9.
20. Hassan S, Romero R, Hendler I, Gomez R, Khalek N, Espinoza J, et al. A sonographic short cervix as the only clinical manifestation of intra-amniotic infection. *J Perinat Med.* 2006;34(1):13-9.
21. 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.
22. 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;72(5):458-74.
23. Gomez-Lopez N, Romero R, Panaitescu B, Leng Y, Xu Y, Tarca AL, et al. Inflammasome activation during spontaneous preterm labor with intra-amniotic infection or sterile intra-amniotic inflammation. *Am J Reprod Immunol.* 2018;80(5):e13049.
24. Saïd-Sadier N, Ojcius DM. Alarmins, Inflammasomes and Immunity. *Biomed J.* 2012;35(6):437-49.

25. Smith-Dupont KB, Wagner CE, Witten J, Conroy K, Rudoltz H, Pagidas K, et al. Probing the potential of mucus permeability to signify preterm birth risk. *Sci Rep* 2017;7.
26. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Bieda J, 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.
27. Witkin SS. The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth. *BJOG*. 2015;122(2):213-8.
28. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(35):11060-5.
29. Hyman RW, Fukushima M, Jiang H, Fung E, Rand L, Johnson B, et al. Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth. *Reprod Sci*. 2014;21(1):32-40.
30. Anum EA, Springel EH, Shriver MD, Strauss JF. Genetic contributions to disparities in preterm birth. *Pediatr Res*. 2009;65(1):1-9.
31. Menon R, Pearce B, Velez DR, Merialdi M, Williams SM, Fortunato SJ, et al. Racial disparity in pathophysiologic pathways of preterm birth based on genetic variants. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7:62.
32. Tency I. Inflammatory response in maternal serum during preterm labour. *Facts Views Vis Obgyn*. 2014;6(1):19-30.
33. Fried M, Kurtis JD, Swihart B, Pond-Tor S, Barry A, Sidibe Y, et al. Systemic Inflammatory Response to Malaria During Pregnancy Is Associated With Pregnancy Loss and Preterm Delivery. *Clin Infect Dis*. 2017;65(10):1729-35.
34. Chen Y-H, Keller J, Wang I-T, Lin C-C, Lin H-C. Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(4):288.e1-7.
35. Ibiebele I, Schnitzler M, Nippita T, Ford JB. Appendicectomy during pregnancy and the risk of preterm birth: A population data linkage study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2018; 1-9.
36. Kalinderi K, Delkos D, Kalinderis M, Athanasiadis A, Kalogiannidis I. Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38(4):448-53.

37. 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(6):750-8.
38. Han CS, Schatz F, Lockwood CJ. Abruptio-associated prematurity. *Clin Perinatol*. 2011;38(3):407-21.
39. Parks WT. Manifestations of Hypoxia in the Second and Third Trimester Placenta. *Birth Defects Res*. 2017;109(17):1345-57.
40. Korzeniewski SJ, Romero R, Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Kim CJ, Kim YM, et al. Maternal plasma angiogenic index-1 (placental growth factor/soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) is a biomarker for the burden of placental lesions consistent with uteroplacental underperfusion: a longitudinal case-cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(5):629.e1-629.e17.
41. 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(4):1065-70.
42. Buhimschi CS, Schatz F, Krikun G, Buhimschi IA, Lockwood CJ. Novel insights into molecular mechanisms of abruptio-induced preterm birth. *Expert Rev Mol Med*. 2010;12:e35.
43. 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.
44. Kumar D, Moore RM, Mercer BM, Mansour JM, Redline RW, Moore JJ. The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited. *Placenta*. 2016;42:59-73.
45. Word RA, Stull JT, Casey ML, Kamm KE. Contractile elements and myosin light chain phosphorylation in myometrial tissue from nonpregnant and pregnant women. *J Clin Invest*. 1993;92(1):29-37.
46. 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.
47. Shynlova O, Tsui P, Jaffer S, Lye SJ. Integration of endocrine and mechanical signals in the regulation of myometrial functions during pregnancy and labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;144 Suppl 1:S2-10.

48. Ou CW, Chen ZQ, Qi S, Lye SJ. Increased expression of the rat myometrial oxytocin receptor messenger ribonucleic acid during labor requires both mechanical and hormonal signals. *Biol Reprod.* 1998;59(5):1055-61.
49. 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):109-13.
50. 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):843-9.
51. Sooranna SR, Engineer N, Loudon J a. Z, 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(6):3517-27.
52. Sheikh IA, Ahmad E, Jamal MS, Rehan M, Assidi M, Tayubi IA, et al. Spontaneous preterm birth and single nucleotide gene polymorphisms: a recent update. *BMC Genomics.* 2016;17(Suppl 9):759.
53. Phillips C, Velji Z, Hanly C, Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017; 7(6): e015402.
54. Iams JD, Berghella V. Care for women with prior preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(2):89-100.
55. Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2001;98(3):379-85.
56. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Salihu HM, Vintzileos AM. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(3):643-50.
57. McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):576.e1-6; discussion 576.e6-7.
58. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(5 Pt 1):1216-21.

59. Swingle HM, Colaizy TT, Zimmerman MB, Morriss FH. Abortion and the risk of subsequent preterm birth: a systematic review with meta-analyses. *J Reprod Med.* 2009;54(2):95-108.
60. Edlow AG, Srinivas SK, Elovitz MA. Second-trimester loss and subsequent pregnancy outcomes: What is the real risk? *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(6):581.e1-6.
61. 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.
62. DeFranco EA, Stamilio DM, Boslaugh SE, Gross GA, Muglia LJ. A short interpregnancy interval is a risk factor for preterm birth and its recurrence. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(3):264.e1-6.
63. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2004;103(3):551-63.
64. Seggers J, Pontesilli M, Ravelli ACJ, Painter RC, Hadders-Algra M, Heineman MJ, et al. Effects of in vitro fertilization and maternal characteristics on perinatal outcomes: a population-based study using siblings. *Fertil Steril.* 2016;105(3):590-598.e2.
65. Luke B. Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3):270-81.
66. McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2004;82(6):1514-20.
67. 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;207:129-36.
68. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, Society for Maternal-Fetal Medicine, ACOG Joint Editorial Committee. ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;104(4):869-83.
69. Stock S, Norman J. Preterm and term labour in multiple pregnancies. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(6):336-41.
70. Wu W, Witherspoon DJ, Fraser A, Clark EAS, Rogers A, Stoddard GJ, et al. The heritability of gestational age in a two-million member cohort: implications for spontaneous preterm birth. *Hum Genet.* 2015;134(7):803-8.

71. Ward K, Argyle V, Meade M, Nelson L. The heritability of preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2005;106(6):1235-9.
72. Svensson AC, Sandin S, Cnattingius S, Reilly M, Pawitan Y, Hultman CM, et al. Maternal effects for preterm birth: a genetic epidemiologic study of 630,000 families. *Am J Epidemiol.* 2009;170(11):1365-72.
73. Manuck TA. Racial and ethnic differences in preterm birth: A complex, multifactorial problem. *Semin Perinatol.* 2017;41(8):511-8.
74. Chen X-K, Wen SW, Fleming N, Demissie K, Rhoads GG, Walker M. Teenage pregnancy and adverse birth outcomes: a large population based retrospective cohort study. *Int J Epidemiol.* 2007;36(2):368-73.
75. Khashan AS, Baker PN, Kenny LC. Preterm birth and reduced birthweight in first and second teenage pregnancies: a register-based cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010;10:36.
76. Blomberg M, Birch Tyrberg R, Kjølhede P. Impact of maternal age on obstetric and neonatal outcome with emphasis on primiparous adolescents and older women: a Swedish Medical Birth Register Study. *BMJ Open.* 2014;4(11):e005840.
77. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. II. Indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(2):597-602.
78. Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Di Renzo GC, Papiernik E, Bréart G. Very and moderate preterm births: are the risk factors different? *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(11):1162-70.
79. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J, Knowledge Synthesis Group. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ.* 2010;341:c3428.
80. Prunet C, Delnord M, Saurel-Cubizolles M-J, Goffinet F, Blondel B. Risk factors of preterm birth in France in 2010 and changes since 1995: Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017;46(1):19-28.
81. Shaw GM, Wise PH, Mayo J, Carmichael SL, Ley C, Lyell DJ, et al. Maternal prepregnancy body mass index and risk of spontaneous preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2014;28(4):302-11.
82. Myklestad K, Vatten LJ, Magnussen EB, Salvesen KÅ, Romundstad PR. Do parental heights influence pregnancy length?: A population-based prospective study, HUNT 2. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:33.

83. Derraik JGB, Lundgren M, Cutfield WS, Ahlsson F. Maternal Height and Preterm Birth: A Study on 192,432 Swedish Women. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0154304.
84. Shachar BZ, Mayo JA, Lee HC, Carmichael SL, Stevenson DK, Shaw GM, et al. Effects of race/ethnicity and BMI on the association between height and risk for spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(5):700.e1-9.
85. Schaaf JM, Liem SMS, Mol BWJ, Abu-Hanna A, Ravelli ACJ. Ethnic and racial disparities in the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2013;30(6):433-50.
86. Park AL, Urquia ML, Ray JG. Risk of Preterm Birth According to Maternal and Paternal Country of Birth: A Population-Based Study. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(12):1053-62.
87. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):68-73.
88. Stylianou-Riga P, Kouis P, Kinni P, Rigas A, Papadouri T, Yiallourous PK, et al. Maternal socioeconomic factors and the risk of premature birth and low birth weight in Cyprus: a case-control study. *Reprod Health*. 2018;15(1):157.
89. Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J, Kukla L, Švancara J, Riitta-Järvelin M, et al. Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts. *J Epidemiol Community Health*. 2015;69(9):826-33.
90. Olson ME, Diekema D, Elliott BA, Renier CM. Impact of income and income inequality on infant health outcomes in the United States. *Pediatrics*. 2010;126(6):1165-73.
91. Messer LC, Vinikoor LC, Laraia BA, Kaufman JS, Eyster J, Holzman C, et al. Socioeconomic domains and associations with preterm birth. *Soc Sci Med*. 2008;67(8):1247-57.
92. Saurel-Cubizolles MJ, Zeitlin J, Lelong N, Papiernik E, Di Renzo GC, Bréart G, et al. Employment, working conditions, and preterm birth: results from the Europop case-control survey. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(5):395-401.
93. Morales-Suárez-Varela M, Kaerlev L, Zhu JL, Bonde JP, Nohr EA, Llopis-González A, et al. Unemployment and pregnancy outcomes: a study within the Danish National Birth Cohort. *Scand J Public Health*. 2011;39(5):449-56.
94. McDonald AD. The «retrait préventif»: an evaluation. *Can J Public Health*. 1994;85(2):136-9.

95. Newman RB, Goldenberg RL, Moawad AH, Iams JD, Meis PJ, Das A, 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(3):438-46.
96. Ramirez G, Grimes RM, Annegers JF, Davis BR, Slater CH. Occupational physical activity and other risk factors for preterm birth among US Army primigravidas. *Am J Public Health.* 1990;80(6):728-30.
97. Mamelle N, Laumon B, Lazar P. Prematurity and occupational activity during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 1984;119(3):309-22.
98. 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(7):647-52.
99. Shah PS, Zao J, Ali S, Knowledge Synthesis Group of Determinants of preterm/LBW births. Maternal marital status and birth outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Matern Child Health J.* 2011;15(7):1097-109.
100. Ota E, Hori H, Mori R, Tobe-Gai R, Farrar D. Antenatal dietary education and supplementation to increase energy and protein intake. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6):CD000032.
101. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD004905.
102. Olsen SF, Østerdal ML, Salvig JD, Weber T, Tabor A, Secher NJ. Duration of pregnancy in relation to fish oil supplementation and habitual fish intake: a randomised clinical trial with fish oil. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(8):976-85.
103. Lawson CC, Whelan EA, Hibert EN, Grajewski B, Spiegelman D, Rich-Edwards JW. Occupational factors and risk of preterm birth in nurses. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(1):51.e1-8.
104. Juhl M, Andersen PK, Olsen J, Madsen M, Jørgensen T, Nøhr EA, 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(7):859-66.
105. 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):561-71.
106. 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(4):1051-5.

107. Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 2001;98(2):299-306.
108. Williams JF, Smith VC, COMMITTEE ON SUBSTANCE ABUSE. Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics.* 2015;136(5):e1395-1406.
109. Patra J, Bakker R, Irving H, Jaddoe VWV, Malini S, Rehm J. Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)-a systematic review and meta-analyses. *BJOG.* 2011;118(12):1411-21.
110. Metz TD, Stickrath EH. Marijuana use in pregnancy and lactation: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(6):761-78.
111. Warshak CR, Regan J, Moore B, Magner K, Kritzer S, Van Hook J. Association between marijuana use and adverse obstetrical and neonatal outcomes. *J Perinatol.* 2015;35(12):991-5.
112. Lambert BL, Bauer CR. Developmental and behavioral consequences of prenatal cocaine exposure: a review. *J Perinatol.* 2012;32(11):819-28.
113. Gouin K, Murphy K, Shah PS, Knowledge Synthesis group on Determinants of Low Birth Weight and Preterm Births. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):340.e1-12.
114. Dietz PM, Callaghan WM, Cogswell ME, Morrow B, Ferre C, Schieve LA. Combined effects of prepregnancy body mass index and weight gain during pregnancy on the risk of preterm delivery. *Epidemiology.* 2006;17(2):170-7.
115. 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(6):1448-55.
116. Berghella V, Klebanoff M, McPherson C, Carey JC, Hauth JC, Ernest JM, et al. Sexual intercourse association with asymptomatic bacterial vaginosis and *Trichomonas vaginalis* treatment in relationship to preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(5):1277-82.
117. Yost NP, Owen J, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA, et al. Effect of coitus on recurrent preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2006;107(4):793-7.
118. Shapiro GD, Fraser WD, Frascch MG, Séguin JR. Psychosocial stress in pregnancy and preterm birth: associations and mechanisms. *J Perinat Med.* 2013;41(6):631-45.

119. 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;28(3):179-93.
120. Heath VCF, Southall TR, Souka AP, Novakov A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: relation to demographic characteristics and previous obstetric history. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1998;12(5):304-11.
121. 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(9):567-72.
122. Buck JN, Orzechowski KM, Berghella V. Racial disparities in cervical length for prediction of preterm birth in a low risk population. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(15):1851-4.
123. Papastefanou I, Pilalis A, Kappou D, Souka AP. Cervical length at 11-40 weeks: unconditional and conditional longitudinal reference ranges. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(12):1376-82.
124. McGregor JA, Jackson GM, Lachelin GC, Goodwin TM, Artal R, Hastings C, et al. Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(4):1337-42.
125. Garcia-Simon R, Oros D, Gracia-Cólera D, Moreno E, Paules C, Cañizares S, et al. Cervix assessment for the management of labor induction: reliability of cervical length and Bishop score determined by residents. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(3):377-82.
126. Grimes-Dennis J, Berghella V. Cervical length and prediction of preterm delivery. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19(2):191-5.
127. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD007235.
128. Crispi F, Llurba E, Pedrero C, Carreras E, Higuera T, Hermosilla E, et al. Curvas de normalidad de la longitud cervical ecográfica según edad gestacional en población española. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2004;47(6):264-71.
129. 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(3):678-89.

130. Holst R-M, Jacobsson B, Hagberg H, Wennerholm U-B. 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.
131. Conner SN, Frey HA, Cahill AG, Macones GA, Colditz GA, Tuuli MG. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2014;123(4):752-61.
132. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:a1284.
133. Heinonen PK. Unicornuate uterus and rudimentary horn. *Fertil Steril.* 1997;68(2):224-30.
134. Cooney MJ, Benson CB, Doubilet PM. Outcome of pregnancies in women with uterine duplication anomalies. *J Clin Ultrasound.* 1998;26(1):3-6.
135. Propst AM, Hill JA. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2000;18(4):341-50.
136. Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper A-M. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2009;114(3):504-10.
137. 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(5):1098-105.
138. Shellhaas CS, Iams JD. Ambulatory management of preterm labor. *Clin Obstet Gynecol.* 1998;41(3):491-502.
139. 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.
140. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011;342:d2616.
141. Gomes V, Mesquita A, Capela C. Autoimmune diseases and pregnancy: analysis of a series of cases. *BMC Res Notes.* 2015;8:216.
142. Bundhun PK, Soogund MZS, 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.

143. Fischer-Betz R, Specker C. Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(3):397-414.
144. 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;26(6):563-71.
145. Xiong X, Buekens P, Alexander S, Demianczuk N, Wollast E. Anemia during pregnancy and birth outcome: a meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2000;17(3):137-46.
146. Scholl TO, Reilly T. Anemia, iron and pregnancy outcome. *J Nutr*. 2000;130(2S Suppl):443S-447S.
147. Combs CA, Gravett M, Garite TJ, Hickok DE, Lapidus J, Porreco R, et al. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(2):125.e1-125.e15.
148. Boggess KA, Moss K, Murtha A, Offenbacher S, Beck JD. Antepartum vaginal bleeding, fetal exposure to oral pathogens, and risk for preterm birth at <35 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(4):954-60.
149. Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, Jared HL, Lieff S, McKaig RG, et al. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2006;107(1):29-36.
150. 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(9):575-85.
151. Bianchi-Jassir F, Seale AC, Kohli-Lynch M, Lawn JE, Baker CJ, Bartlett L, et al. Preterm Birth Associated With Group B Streptococcus Maternal Colonization Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;65(suppl_2):S133-42.
152. Liu B, Roberts CL, Clarke M, Jorm L, Hunt J, Ward J. Chlamydia and gonorrhoea infections and the risk of adverse obstetric outcomes: a retrospective cohort study. *Sex Transm Infect*. 2013;89(8):672-8.
153. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaidler A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(1):139-47.
154. Valkenburg-van den Berg AW, Sprij AJ, Dekker FW, Dörr PJ, Kanhai HHH. Association between colonization with Group B Streptococcus and preterm delivery: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(9):958-67.

155. Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, Iams J, Meis P, Moawad A, et al. The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(3):662-8.
156. Watson-Jones D, Changalucha J, Gumodoka B, Weiss H, Rusizoka M, Ndeki L, et al. Syphilis in pregnancy in Tanzania. I. Impact of maternal syphilis on outcome of pregnancy. *J Infect Dis.* 2002;186(7):940-7.
157. Cotch MF, Pastorek JG, Nugent RP, Hillier SL, Gibbs RS, Martin DH, et al. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Sex Transm Dis.* 1997;24(6):353-60.
158. Kapisi J, Kakuru A, Jagannathan P, Muhindo MK, Natureeba P, Awori P, et al. Relationships between infection with *Plasmodium falciparum* during pregnancy, measures of placental malaria, and adverse birth outcomes. *Malar J.* 2017;16(1):400.
159. Dellicour 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.
160. 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.
161. 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;15(1):117.
162. 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.
163. 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;199(3):287.e1-8.
164. Bacelis J, Juodakis J, Adams Waldorf KM, Sengpiel V, Muglia LJ, Zhang G, et al. Uterine distention as a factor in birth timing: retrospective nationwide cohort study in Sweden. *BMJ Open.* 2018;8(10):e022929.
165. Carducci B, Bhutta ZA. Care of the growth-restricted newborn. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;49:103-16.

166. Ghidini A, Salafia CM. Gender differences of placental dysfunction in severe prematurity. *BJOG*. 2005;112(2):140-4.
167. 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.
168. 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.
169. 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.
170. Harlow BL, Frigoletto FD, Cramer DW, Evans JK, LeFevre ML, Bain RP, et al. Determinants of preterm delivery in low-risk pregnancies. The RADIUS Study Group. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(4):441-8.
171. Celik E, To M, Gajewska K, Smith GCS, 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.
172. To MS, Skentou CA, Royston P, Yu CKH, 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.
173. 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(5):1360-5.
174. Spong CY. Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2007;110(2 Pt 1):405-15.
175. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller A-B, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 52:3-12.
176. Rozenberg P. Universal cervical length screening for singleton pregnancies with no history of preterm delivery, or the inverse of the Pareto principle. *BJOG*. 2017;124(7):1038-45.
177. 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;214(3):365.e1-5.

178. Pedretti MK, Kazemier BM, Dickinson JE, Mol BWJ. Implementing universal cervical length screening in asymptomatic women with singleton pregnancies: challenges and opportunities. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2017;57(2):221-7.
179. 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(3):217-9.
180. Stone PR, Chan EHY, McCowan LME, Taylor RS, Mitchell JM, SCOPE Consortium. Transabdominal scanning of the cervix at the 20-week morphology scan: comparison with transvaginal cervical measurements in a healthy nulliparous population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010;50(6):523-7.
181. 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.
182. Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(3):305-22.
183. 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.e1-12.
184. 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.
185. 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;27(4):368-72.
186. 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):715-21.
187. Ness A. Prevention of preterm birth based on short cervix: symptomatic women with preterm labor or premature prelabor rupture of membranes. *Semin Perinatol.* 2009;33(5):343-51.
188. Mendoza M, Goya M, Gascón A, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, et al. Modification of cervical length after cervical pessary insertion: correlation weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(13):1596-601.

189. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9828):1800-6.
190. Sochacki-Wójcicka N, Wojcicki J, Bomba-Opon D, Wielgos M. Anterior cervical angle as a new biophysical ultrasound marker for prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(3):377-8.
191. Dziadosz M, Bennett T-A, Dolin C, West Honart A, Pham A, Lee SS, et al. Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):376.e1-7.
192. Farràs Llobet A, Regincós Martí L, Higuera T, Calero Fernández IZ, Gascón Portalés A, Goya Canino MM, et al. The uterocervical angle and its relationship with preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(14):1881-4.
193. Sepúlveda-Martínez A, Díaz F, Muñoz H, Valdés E, Parra-Cordero M. Second-Trimester Anterior Cervical Angle in a Low-Risk Population as a Marker for Spontaneous Preterm Delivery. *Fetal Diagn Ther*. 2017;41(3):220-5.
194. Knight JC, Tenbrink E, Sheng J, Patil AS. Anterior uterocervical angle measurement improves prediction of cerclage failure. *J Perinatol*. 2017;37(4):375-9.
195. Cannie MM, Dobrescu O, Gucciardo L, Strizek B, Ziane S, Sakkas E, et al. Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1 2013;42(4):426-33.
196. Keepanasseril A, Suri V, Bagga R, Aggarwal N. Pre-induction sonographic assessment of the cervix in the prediction of successful induction of labour in nulliparous women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007;47(5):389-93.
197. Gokturk U, Cavkaytar S, Danisman N. Can measurement of cervical length, fetal head position and posterior cervical angle be an alternative method to Bishop score in the prediction of successful labor induction? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 10 2014;1-6.
198. Al-Adwy AM, Sobh SM, Belal DS, Omran EF, Hassan A, Saad AH, et al. Diagnostic accuracy of posterior cervical angle and cervical length in the prediction of successful induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;141(1):102-7.
199. Kathir V, Maurya D, Keepanasseril A. Transvaginal sonographic assessment of cervix in prediction of admission to delivery interval in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(20):2717-20.

200. Parra-Saavedra M, Gómez L, Barrero A, Parra G, Vergara F, Navarro E. Prediction of preterm birth using the cervical consistency index. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2011;38(1):44-51.
201. Baños N, Julià C, Lorente N, Ferrero S, Cobo T, Gratacos E, et al. Mid-Trimester Cervical Consistency Index and Cervical Length to Predict Spontaneous Preterm Birth in a High-Risk Population. *AJP Rep*. 2018;8(1):e43-50.
202. Baños N, Murillo-Bravo C, Julià C, Migliorelli F, Perez-Moreno A, Ríos J, et al. Mid-trimester sonographic cervical consistency index to predict spontaneous preterm birth in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(5):629-36.
203. M-Hyodo H, Hyodo H, Aisaka K. Introduction of a new index of cervical consistency with transvaginal B-mode ultrasonography. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39(7):1320-2.
204. Dilek TUK, Gurbuz A, Yazici G, Arslan M, Gulhan S, Pata O, et al. Comparison of cervical volume and cervical length to predict preterm delivery by transvaginal ultrasound. *Am J Perinatol*. 2006;23(3):167-72.
205. Gilja OH, Hausken T, Berstad A, Odegaard S. Measurements of organ volume by ultrasonography. *Proc Inst Mech Eng H*. 1999;213(3):247-59.
206. Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong CY, Howson CP, Cairns-Smith S, et al. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet*. 19 2013;381(9862):223-34.
207. Kalache KD, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Londono J, Schoen ML, Treadwell MC, et al. Three-dimensional ultrasound fetal lung volume measurement: a systematic study comparing the multiplanar method with the rotational (VOCAL) technique. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(2):111-8.
208. Kalache KD, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Londono J, Schoen ML, Treadwell MC, et al. Three-dimensional reconstructed fetal lung using VOCAL. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(2):205.
209. Ahmed AI, Aldhaheeri SR, Rodriguez-Kovacs J, Narasimhulu D, Putra M, Minkoff H, et al. Sonographic Measurement of Cervical Volume in Pregnant Women at High Risk of Preterm Birth Using a Geometric Formula for a Frustum Versus 3-Dimensional Automated Virtual Organ Computer-Aided Analysis. *J Ultrasound Med*. 2017;36(11):2209-17.
210. Yaman C, Jesacher K, Pölz W. Accuracy of three-dimensional transvaginal ultrasound in uterus volume measurements; comparison with two-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(12):1681-4.

211. Smeets NAC, Winkens B, Oei GS. Learning curve of volume measurements by three-dimensional ultrasound with a rotational multi-planar technique (VOCAL), an in vitro study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;159(2):476-7.
212. Park IY, Kwon JY, Kwon JY, Hong SC, Choi HM, Kwon HS, et al. Usefulness of cervical volume by three-dimensional ultrasound in identifying the risk for preterm birth. *Ultrasound Med Biol.* 2011;37(7):1039-45.
213. Borghi T da F, Carvalho MHB de, Amorim Filho AG de, Martinelli S, Zugaib M, Francisco RPV. The role of three-dimensional ultrasound in pregnancies submitted to cerclage. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2018;64(7):620-6.
214. Taylor KJ, Ramos I, Carter D, Morse SS, Snower D, Fortune K. Correlation of Doppler US tumor signals with neovascular morphologic features. *Radiology.* 1988;166(1 Pt 1):57-62.
215. Daskalakis G, Diamantopoulos D, Theodora M, Semertzidou A, Pappa K, Antsaklis P, et al. 3D vocal power Doppler sonography for the estimation of tumor volume and vascularization in stage IB1 cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(3):617-22.
216. Sun W, Yin S, Wei Q, Zhang Y, Yang Z, Cai A, et al. Three-dimensional power Doppler ultrasound evaluation of placental blood flow in normal monochorionic diamniotic twin pregnancies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):443.
217. Cali G, Foti F, Minneci G. 3D power Doppler in the evaluation of abnormally invasive placenta. *J Perinat Med.* 2017;45(6):701-9.
218. Kim M, Abbey CK, Insana MF. Efficiency of U.S. Tissue Perfusion Estimators. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2016;63(8):1131-9.
219. Rovas L, Sladkevicius P, Strobel E, Valentin L. Reference data representative of normal findings at three-dimensional power Doppler ultrasound examination of the cervix from 17 to 41 gestational weeks. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2006;28(6):761-7.
220. Pairleitner H, Steiner H, Hasenoehrl G, Staudach A. Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;14(2):139-43.
221. Järvelä IY, Mason HD, Sladkevicius P, Kelly S, Ojha K, Campbell S, et al. Characterization of Normal and Polycystic Ovaries Using Three-Dimensional Power Doppler Ultrasonography. *J Assist Reprod Genet.* 2002;19(12):582-90.

222. Žáčková T, Järvelä IY, Tapanainen JS, Feyereisl J. Assessment of endometrial and ovarian characteristics using three dimensional power Doppler ultrasound to predict response in frozen embryo transfer cycles. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7:151.
223. Alcázar JL. Three-dimensional power Doppler derived vascular indices: what are we measuring and how are we doing it? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(4):485-7.
224. Alcázar JL, Jurado M, López-García G. Tumor vascularization in cervical cancer by 3-dimensional power Doppler angiography: correlation with tumor characteristics. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(3):393-7.
225. Galván R, Mercé L, Jurado M, Mínguez JA, López-García G, Alcázar JL. Three-dimensional power Doppler angiography in endometrial cancer: correlation with tumor characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(6):723-9.
226. Alcázar JL, Mercé LT, García Manero M. Three-dimensional power Doppler vascular sampling: a new method for predicting ovarian cancer in vascularized complex adnexal masses. *J Ultrasound Med*. 2005;24(5):689-96.
227. Rovas L, Sladkevicius P, Strobel E, De Smet F, De Moor B, Valentin L. Three-dimensional ultrasound assessment of the cervix for predicting time to spontaneous onset of labor and time to delivery in prolonged pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;28(3):306-11.
228. Guimarães Filho HA, Mattar R, Araujo Júnior E, da Costa LLD, de Mello Junior CF, Nardoza LMM, et al. Reproducibility of three-dimensional power Doppler placental vascular indices in pregnancies between 26 and 35 weeks. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(2):213-7.
229. Martins WP. Three-dimensional power Doppler: validity and reliability. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(5):530-3.
230. De Diego R, Sabrià J, Vela A, Rodríguez D, Gómez MD. Role of 3-dimensional power Doppler sonography in differentiating pregnant women with threatened preterm labor from those with an asymptomatic short cervix. *J Ultrasound Med*. 2014;33(4):673-9.
231. Noguchi J, Hata K, Tanaka H, Hata T. Placental vascular sonobiopsy using three-dimensional power Doppler ultrasound in normal and growth restricted fetuses. *Placenta*. 2009;30(5):391-7.
232. Schulten-Wijman MJNC, Struijk PC, Brezinka C, De Jong N, Steegers E a. P. Evaluation of volume vascularization index and flow index: a phantom study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(4):560-4.

233. Raine-Fenning NJ, Nordin NM, Ramnarine KV, Campbell BK, Clewes JS, Perkins A, et al. Evaluation of the effect of machine settings on quantitative three-dimensional power Doppler angiography: an in-vitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(4):551-9.
234. de Tejada BM, Faltin DL, Kinkel K, Guittier M-J, Boulvain M, Irion O. Magnetic resonance imaging of the cervix in women at high risk for preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(11):1392-7.
235. Oláh KS. The use of magnetic resonance imaging in the assessment of the cervical hydration state. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101(3):255-7.
236. House M, O'Callaghan M, Bahrami S, Chelmow D, Kini J, Wu D, et al. Magnetic resonance imaging of the cervix during pregnancy: effect of gestational age and prior vaginal birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(4):1554-60.
237. Chan YL, Lam WW, Lau TK, Wong SP, Li CY, Metreweli C. Cervical assessment by magnetic resonance imaging--its relationship to gestational age and interval to delivery. *Br J Radiol.* 1998;71(842):155-9.
238. Hricak H, Chang YC, Cann CE, Parer JT. Cervical incompetence: preliminary evaluation with MR imaging. *Radiology.* 1990;174(3 Pt 1):821-6.
239. 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.
240. 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.
241. 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.
242. 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.
243. 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):657-67.
244. 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.

245. 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.
246. Fuchs F, Lefevre C, Senat M-V, Fernandez H. Accuracy of fetal fibronectin for the prediction of preterm birth in symptomatic twin pregnancies: a pilot study. *Sci Rep.* 01 2018;8(1):2160.
247. Tanir HM, Sener T, Yildiz 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.
248. 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.
249. 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.
250. 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.
251. Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(4):442-51.
252. 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.
253. 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):1263-9.
254. 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.e1-631.e11.
255. Dixon CL, Sheller-Miller S, Saade GR, Fortunato SJ, Lai A, Palma C, et al. Amniotic Fluid Exosome Proteomic Profile Exhibits Unique Pathways of Term and Preterm Labor. *Endocrinology.* 2018;159(5):2229-40.

256. Barros FC, Papageorghiou AT, Victora CG, Noble JA, Pang R, Iams J, et al. The distribution of clinical phenotypes of preterm birth syndrome: implications for prevention. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):220-9.
257. Vink J, Feltovich H. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):106-12.
258. Myers KM, Feltovich H, Mazza E, Vink J, Bajka M, Wapner RJ, et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *J Biomech.* 2015;48(9):1511-23.
259. Fernandez M, House M, Jambawalikar S, Zork N, Vink J, Wapner R, et al. Investigating the mechanical function of the cervix during pregnancy using finite element models derived from high-resolution 3D MRI. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2016;19(4):404-17.
260. Ziliani M, Azuaga A, Calderon F, Pagés G, Mendoza G. Monitoring the effacement of the uterine cervix by transperineal sonography: a new perspective. *J Ultrasound Med.* 1995;14(10):719-24.
261. House M, McCabe R, Socrate S. Using imaging-based, three-dimensional models of the cervix and uterus for studies of cervical changes during pregnancy. *Clin Anat.* 2013;26(1):97-104.
262. Westervelt AR, Fernandez M, House M, Vink J, Nhan-Chang C-L, Wapner R, et al. A Parameterized Ultrasound-Based Finite Element Analysis of the Mechanical Environment of Pregnancy. *J Biomech Eng.* 2017;139(5).
263. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD000490.
264. Ihezor-Ejiofor Z, Middleton P, Esposito M, Glennon A-M. Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD005297.
265. Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, Hillier SL, Nugent RP, Thom EA, et al. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med.* 2001;345(7):487-93.
266. Mancuso MS, Figueroa D, Szychowski JM, Paden MM, Owen J. Midtrimester bacterial vaginosis and cervical length in women at risk for preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):342.e1-5.
267. Brabant G. [Bacterial vaginosis and spontaneous preterm birth]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016;45(10):1247-60.

268. Subtil D, Brabant G, Tilloy E, Devos P, Canis F, Fruchart A, et al. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10160):2171-9.
269. Foxman B, Wen A, Srinivasan U, Goldberg D, Marrs CF, Owen J, et al. Mycoplasma, bacterial vaginosis-associated bacteria BVAB3, race, and risk of preterm birth in a high-risk cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(3):226.e1-7.
270. Joergensen JS, Kjær Weile LK, Lamont RF. The early use of appropriate prophylactic antibiotics in susceptible women for the prevention of preterm birth of infectious etiology. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(15):2173-91.
271. Abbott D, To M, Shennan A. Cervical cerclage: a review of current evidence. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012;52(3):220-3.
272. Simcox R, Shennan A. Cervical cerclage: a review. *Int J Surg*. 2007;5(3):205-9.
273. Odibo AO, Berghella V, To MS, Rust OA, Althuisius SM, Nicolaides KH. Shirodkar versus McDonald cerclage for the prevention of preterm birth in women with short cervical length. *Am J Perinatol*. 2007;24(1):55-60.
274. Romero R, Espinoza J, Erez O, Hassan S. The role of cervical cerclage in obstetric practice: can the patient who could benefit from this procedure be identified? *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(1):1-9.
275. Fuchs F, Senat M-V, Gervaise A, Deffieux X, Faivre E, Frydman R, et al. [Cervical cerclage in 2008]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008;36(11):1074-83.
276. Mancuso MS, Owen J. Prevention of preterm birth based on a short cervix: cerclage. *Semin Perinatol*. 2009;33(5):325-33.
277. Rush RW, Isaacs S, McPherson K, Jones L, Chalmers I, Grant A. A randomized controlled trial of cervical cerclage in women at high risk of spontaneous preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol*. 1984;91(8):724-30.
278. Lazar P, Gueguen S, Dreyfus J, Renaud R, Pontonnier G, Papiernik E. Multicentred controlled trial of cervical cerclage in women at moderate risk of preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol*. 1984;91(8):731-5.
279. Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100(6):516-23.
280. Rafael TJ, Berghella V, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD009166.

281. 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.
282. 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.
283. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, Bekedam DJ, van Geijn HP. 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(5):1106-12.
284. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, van Geijn HP. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):907-10.
285. 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(5):483.e1-8.
286. 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.
287. 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.
288. Miller ES, Rajan PV, Grobman WA. Outcomes after physical examination-indicated cerclage in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):46.e1-5.
289. Bernabeu A, Goya M, Martra M, Suy A, Pratcorona L, Merced C, et al. Physical examination-indicated cerclage in singleton and twin pregnancies: maternal-fetal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(13):2109-13.
290. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MHB, 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.
291. 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.

292. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2379-85.
293. 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(5):462-9.
294. 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.
295. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):18-31.
296. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):124.e1-19.
297. 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):161-80.
298. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY, et al. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med.* 2007;357(5):454-61.
299. 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.
300. 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.
301. Brizot ML, Hernandez W, Liao AW, Bittar RE, Francisco RPV, Krebs VLJ, et al. 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.e1-82.e9.

302. 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.
303. 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):303-14.
304. Cross RG. TREATMENT OF HABITUAL ABORTION DUE TO CERVICAL INCOMPETENCE. *The Lancet.* 1959;274(7094):127.
305. Vitsky M. Simple treatment of the incompetent cervical os. *Am J Obstet Gynecol.* 1961;81:1194-7.
306. 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(2):122-33.
307. Jones G, Clark T, Bewley S. The weak cervix: failing to keep the baby in or infection out? *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(11):1214-5.
308. Newcomer J. Pessaries for the treatment of incompetent cervix and premature delivery. *Obstet Gynecol Surv.* 2000;55(7):443-8.
309. Förster F, During R, Schwarzlos G. [Therapy of cervix insufficiency--cerclage or support pessary?]. *Zentralbl Gynakol.* 1986;108(4):230-7.
310. Hui SYA, 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.
311. 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):1535-43.
312. 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):2317-24.
313. 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):573-9.

314. 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.
315. Liem SMS, van Baaren GJ, Delemarre FMC, 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.
316. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, de Paco Matallana C, Plasencia W, Molina FS, 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.e1-9.
317. Goya M, Calle M de la, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Muñoz B, et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2016;214(2):145-52.
318. Dang VQ, Nguyen LK, He YT, Vu KN, Phan MT, Pham TD, et al. LB03: 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. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):S603-4.
319. Care A, Muller-Myhsok B, Olearo E, Todros T, Caradeux J, Goya M, et al. Can previous preterm birth classification influence treatment of short cervix in a subsequent pregnancy? Comparison of vaginal progesterone and Arabin pessary. *Ultrasound Obstet Gynecol*. doi/abs/10.1002/uog.19118
320. Chao TT, Bloom SL, Mitchell JS, McIntire DD, Leveno KJ. The diagnosis and natural history of false preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2011;118(6):1301-8.
321. Paules C, Pueyo V, Martí E, de Vilchez S, Burd I, Calvo P, et al. Threatened preterm labor is a risk factor for impaired cognitive development in early childhood. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):157.e1-157.e7.
322. Iams JD. Prediction and early detection of preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2003;101(2):402-12.
323. Berghella V, Palacio M, Ness A, Alfirevic Z, Nicolaides KH, Saccone G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(3):322-9.

324. Fuchs IB, Henrich W, Osthues K, Dudenhausen JW. Sonographic cervical length in singleton pregnancies with intact membranes presenting with threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(5):554-7.
325. Rageth JC, Kernen B, Saurenmann E, Unger C. Premature contractions: possible influence of sonographic measurement of cervical length on clinical management. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;9(3):183-7.
326. Sanin-Blair J, Palacio M, Delgado J, Figueras F, Coll O, Cabero L, et al. Impact of ultrasound cervical length assessment on duration of hospital stay in the clinical management of threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(7):756-60.
327. Palacio M, Sanin-Blair J, Sánchez M, Crispi F, Gómez O, Carreras E, et al. The use of a variable cut-off value of cervical length in women admitted for preterm labor before and after 32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(4):421-6.
328. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med.* 1991;325(10):669-74.
329. Deshpande SN, van Asselt ADI, Tomini F, Armstrong N, Allen A, Noake C, et al. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess.* 2013;17(40):1-138.
330. 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.
331. Ness A, Visintine J, Ricci E, Berghella V. Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with threatened preterm labor? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):426.e1-7.
332. Chiossi G, Saade GR, Sibai B, Berghella V. Using Cervical Length Measurement for Lower Spontaneous Preterm Birth Rates Among Women With Threatened Preterm Labor. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):102-6.
333. Sosa CG, Althabe F, Belizán JM, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD003581.
334. Maloni JA. Lack of evidence for prescription of antepartum bed rest. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2011;6(4):385-93.

335. Stan CM, Boulvain M, Pfister R, Hirsbrunner-Almagbaly P. Hydration for treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(11):CD003096.
336. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):585-94.
337. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med.* 2007;357(5):477-87.
338. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 21 2017;3:CD004454.
339. Gomez R, Romero R, Edwin SS, David C. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11(1):135-76.
340. Zeng X, Xue Y, Tian Q, Sun R, An R. Effects and Safety of Magnesium Sulfate on Neuroprotection: A Meta-analysis Based on PRISMA Guidelines. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(1):e2451.
341. Chollat C, Marret S. Magnesium sulfate and fetal neuroprotection: overview of clinical evidence. *Neural Regen Res.* 2018;13(12):2044-9.
342. Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 5 2013;(12):CD000246.
343. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 485: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):1019-27.
344. Pratcorona L, Goya M, Merced C, Rodó C, Llurba E, Higuera T, 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. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2018;219(1):99.e1-99.e16.
345. Hermans FJR, Schuit E, Bekker MN, Woiski M, de Boer MA, Sueters M, et al. Cervical Pessary After Arrested Preterm Labor: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2018;132(3):741-9.
346. 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.

347. Martinez de Tejada B, Karolinski A, Ocampo MC, Laterra C, Hösli I, Fernández D, et al. Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial. *BJOG*. 2015;122(1):80-91.
348. Palacio M, Cobo T, Antolín E, Ramirez M, Cabrera F, Mozo de Rosales F, et al. Vaginal progesterone as maintenance treatment after an episode of preterm labour (PROMISE) study: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *BJOG*. 2016;123(12):1990-9.
349. Pils S, Eppel W, Promberger R, Winter M-P, Seemann R, Ott J. The predictive value of sequential cervical length screening in singleton pregnancies after cerclage: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:79.
350. Goldenberg RL, Iams JD, Das A, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, et al. The Preterm Prediction Study: sequential cervical length and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(3):636-43.
351. Mowa CN, Jesmin S, Sakuma I, Usip S, Togashi H, Yoshioka M, et al. Characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the uterine cervix over pregnancy: effects of denervation and implications for cervical ripening. *J Histochem Cytochem*. 2004;52(12):1665-74.
352. 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.

13 ANNEXOS

13. ANNEXOS

ANNEX 1: DICTAMEN DEL COMITÈ D'ÈTICA



Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 36 91
Fax 93 489 41 80
celic@vhr.org

04/2016

INFORME DEL COMITÈ ÈTICO DE INVESTIGACIÓ CLÍNICA Y COMISIÓ DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓ DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Dofia Mireia Navarro, Secretaria del COMITÈ ÈTICO DE INVESTIGACIÓ CLÍNICA CON MEDICAMENTOS del Hospital Universitari Vall d'Hebron,

CERTIFICA

Que el Comitè Ètico de Investigaci3n Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisi3n de proyectos de investigaci3n est3 integrada, se reuni3 en sesi3n ordinaria nº 249 el pasado 29 de abril de 2016 y evalu3 el proyecto de investigaci3n PR(AMI)139/2016 presentado con fecha 01/04/2016, titulado "Evaluaci3n de pacientes portadoras de pesarlo cervical mediante ecografia 2D y 3D" que tiene como investigador principal al Dr. / a la Dra. Manel Mendoza Coboleda del Servicio de Obstetricia i Ginecologia de nuestro Centro.

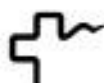
Y que tras emitir un Informe aprobado condicionado en dicha reuni3n y evaluar la documentaci3n recibida posteriormente en respuesta a este Informe

El resultado de la evaluaci3n fue el siguiente:

DICTAMEN FAVORABLE

El Comitè tanto en su composici3n como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, y su composici3n actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Meic3n, Soledad. M3dico
Vicepresidente: Segarra Sarries, Joan. Abogado
Secretaria: Navarro Sebasti3n, Mireia. Química
Vocales: Armadans Gil, Lluís. M3dico



Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
Balasso, Valentina. Médico
Cucurull Foiguera, Esther. Médico Farmacóloga
Latorre Arteché, Francisco. Médico
De Torres Ramírez, Inés M. Médico
Fernández Liz, Eladio. Farmacéutico de Atención Primaria
Ferreira González, Ignacio. Médico
Fuentelsaz Gallego, Carmen. Diplomada Enfermería
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacólogo
Guardia Masso, Jaume. Médico
Joshi Jubert, Nayana. Médico
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
Montoro Ronisano, J. Bruno. Farmacéutico Hospital
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
Sánchez Raya, Judith. Médico
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
Vargas Blasco, Victor. Médico

En dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Barcelona a 12 de mayo de 2016.

**MIREIA NAVARRO
SEBASTIAN**

El nombre de identificación es MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Número de identificación CEI: 1111343-01, sus datos figura en:
www.cei.cat/portal/portal.jsp?lang=es&id=1111343-01
Certificado de inscripción: L 1111343-01 10/05/2016
gestiona:MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
es:MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Fecha: 2016.05.11 11:43:40 -0700

Sra. Mireia Navarro
Secretaria CEIm

ANNEX 2: CONSENTIMENT INFORMAT

Informació al pacient per a un estudi

Proyecto de investigación titulado

Seguimiento de pacientes portadoras de pesario cervical mediante ecografía 2D y 3D.

Investigador principal: Manel Mendoza Cobaleda

Servicio: Obstetricia y ginecología

Objetivos:

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es evaluar procedimientos que puedan ayudar a la prevención del parto prematuro.

Beneficios:

Es posible que de su participación en este estudio no se obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la identificación de posibles factores relacionados con el riesgo de parto prematuro en pacientes portadoras de pesario cervical, podría beneficiar en un futuro a otros pacientes en riesgo de parto prematuro y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de esta situación.

Procedimientos del estudio:

Si decide participar, se le realizará la medición de la longitud cervical, el volumen cervical, los ángulos cérvico-uterinos, así como de los índices de vascularización cervical y de consistencia cervical en el momento de la realización de la ecografía transvaginal. Todas estas mediciones se realizarán tras la inserción del pesario y en 1-2 ocasiones más durante su control gestacional.

Protección de datos personales:

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del

estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por el investigador principal (Manel Mendoza), o por una institución designada por él. El acceso a dicha información quedará restringido al investigador principal (Manel Mendoza), designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará. Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, Manel Mendoza, del Servicio de Obstetricia y Ginecología

Tel.934893264

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

Consentimiento informado

Título del estudio: Seguimiento de pacientes portadoras de pesario cervical mediante ecografía 2D y 3D.

Yo _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con el Dr. _____

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha y firma del participante

Fecha y firma del investigador

ANNEX 3: ARTICLE 1 (Publicat en 2017)

“Modification of cervical length after cervical pessary insertion: correlation weeks of gestation”

Mendoza M, Goya M, Gascon A, Pratorcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, Juan M, Rodriguez A, Muñoz B, Santacruz BN, Carreras E i Cabero L.

J Matern Fetal Neonatal Med. 2017; 30:1596-1601.

doi: 10.1080/14767058.2016.1216538.

PMID: 27568682

ABSTRACT

Objectives

To observe the modifications in cervical length (CL) in patients with and without cervical pessary (Arabin® ASQ 65/25/32) and correlate these modifications with gestational age at delivery.

Methods

Prospective study of asymptomatic singleton pregnancies (PECEP-Trial) between weeks 20 + 0 and 23 + 6 with maternal short cervix (<25 mm) randomised into two groups: expectant management and cervical pessary.

Results

This study included 380 pregnant women: 190 with pessary and 190 without pessary. Mean CL in both groups at the time of randomisation showed no statistically-significant differences (pessary group: 19.0 mm and management group: 19.0 mm; $p = 0.9$). Mean CL measured after randomisation was 15.4 mm in patients of the expectant management group and 21.5 mm in the pessary group. These differences were statistically significant ($p < 0.0001$). When means at randomisation and at the second measurement were compared, CL had decreased by 3.6 mm in the expectant management group and increased by 2.6 mm in the pessary group; this difference was statistically significant ($p < 0.0001$). Coefficients of correlation showed that among patients of both groups with the same CL at 20 weeks of gestation, those with a pessary gave birth later.

Conclusions

Insertion of an Arabin cervical pessary increased CL in asymptomatic patients with a short cervix, which correlated with shorter gestational age at delivery. The cervical pessary halted the progressive decrease in CL, which correlated with longer gestational age at delivery.

ANNEX 4: ARTICLE 2 (No publicat)

CERVICAL MODIFICATIONS AFTER PESSARY PLACEMENT IN SINGLETONS WITH MATERNAL SHORT CERVICAL LENGTH: 2D AND 3D ULTRASOUND EVALUATION

Manel Mendoza, Irene Ribera, Nerea Maiz, Maria Goya and Elena Carreras

Corresponding author:

Maria Goya, Department of Obstetrics, Maternal Foetal Medicine Unit,

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona.

Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, 08036 Barcelona, Spain. Tel: +34 934893185.

E-mail: mgoya@vhebron.net

ABSTRACT

Objective

To evaluate multiple cervical characteristics assessed by two-dimensional (2D) and three-dimensional (3D) ultrasound before and after placement of a cervical pessary to ascertain its mechanism of action and provide better clinical follow-up tools.

Methods

In this prospective cohort study conducted at Vall d'Hebron University Hospital, we assessed the cervical characteristics in patients with short cervical length (CL) and compared them with matched controls with normal CL. The variables evaluated were: CL, uterocervical angles (UCA), cervical consistency indices (CCI and CLCI), cervical volume (V) and vascular indices. All variables were re-assessed immediately after pessary placement in pessary carriers and 4 to 6 weeks later in all participants. A novel variable termed intersegmentary angle (ISA) was described to estimate relative uterocervical orientation and improve the detection of minor changes in at least one UCA.

Results

Thirty-three study patients with short CL and 24 controls were enrolled. At the time of enrolment, gestational age (GA) and maternal baseline characteristics did not differ between groups; however, significant differences were found in some cervical baseline variables: in the study group, CL was shorter, UCA wider, ISA more acute, V smaller and cervical consistency softer. Immediately after pessary placement, CL increased, UCA were more acute, ISA was greater, cervical consistency improved and vascularisation flow index (VFI) increased. All these findings were statistically significant; however, no significant effect was observed in other vascular indices or mean grey scale (MG). After 4-6 weeks, P-UCA, ISA and CCI were the only variables that had persisted significantly modified since the baseline examination in the study group. No significant changes in any of the cervical characteristics were observed in controls.

When the magnitude of change in cervical variables was compared over time between controls and the study group, median CL had increased in the study group (1.47 mm) while it had shortened in the control group (-2.56 mm). Additionally, ISA had widened in the study group (11.25°) while it had decreased in controls (-4.31°). These inverse trends were statistically significant ($p=0.006$ and $p=0.044$, respectively).

Conclusions

Cervical pessary reduces both UCA and increases ISA; consequently, the pessary corrects cervical angulation by pushing the cervix up towards the uterus and maintaining the cervix aligned to the uterine axis, which leads to reduced cervical tissue stretch. Additionally, pessary stabilises the cervical structure by increasing cervical consistency, thus avoiding further cervical shortening. All these changes were present since pessary placement, which suggests that earlier pessary placement might bestow greater efficacy on the device for preventing prematurity.

ANNEX 5: ARTICLE 3 (No publicat)

**ULTRASONOGRAPHIC CERVICAL ASSESSMENT AFTER CERVICAL PESSARY
PLACEMENT TO PREDICT PRETERM BIRTH AND ADVERSE PERINATAL OUTCOMES
IN SINGLETONS WITH MATERNAL SHORT CERVICAL LENGTH**

Manel Mendoza, Maria Goya, Nerea Maiz, Itziar Garcia-Ruiz, Carlota Rodó and
Elena Carreras

Corresponding author:

Maria Goya, Department of Obstetrics, Maternal Foetal Medicine Unit,

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona.

Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, Spain. Tel: +34 934893185.

E-mail: mgoya@vhebron.net

ABSTRACT

Objective

The aim of this study was to identify ultrasound-assessed cervical characteristics, modified after pessary placement, that could be predictive of spontaneous preterm birth (sPTB) at < 34 weeks of gestation (WG) or severe adverse perinatal outcomes (APO).

Methods

In this prospective observational study conducted at Vall d'Hebron University Hospital we assessed multiple cervical characteristics in patients with short cervical length (CL). All participants were examined by two-dimensional (2D) and three-dimensional (3D) transvaginal ultrasound before and immediately after a cervical pessary was placed. Cervical assessment consisted on the evaluation of CL, uterocervical angles (UCA), cervical consistency indices, cervical volume (V) and vascular indices. Pregnancy outcomes were recorded in order to determine the predictive capacity of these variables for sPTB at <34 WG and severe APO.

Results

We enrolled 31 patients with short CL, fifteen (48.4%) after an arrested TPL and sixteen (51.6%) with asymptomatic mid-trimester short CL. At the time of enrolment, only CL was predictive of sPTB at <34 WG. Cervical ultrasound assessment after pessary insertion allowed to detect 4 participants where the pessary was not correctly placed around the cervix (12.9%). Immediately after pessary placement, significant changes were observed in most of the cervical baseline characteristics; being CL, anterior UCA, cervical length consistency index (CLCI) and intersegmentary angle (ISA) predictive for sPTB at <34WG and severe APO. Receiver operator curves were calculated to compare the predictive capacity

of these variables being CL and A-UCA after pessary placement the best predictive parameters with an area under de curve (AUC) of 0.88 and 0.87, respectively.

Conclusions

Transvaginal ultrasound after pessary placement detects incorrect pessary placement in 12.9% of pessary carriers and therefore, it should be performed after every pessary placement and during further follow-up. APO and sPTB can be predicted by measuring CL, A-UCA, CLCI and ISA immediately after pessary placement, being CL and A-UCA the most relevant since they have the higher prediction capacity and are simpler to be measured than CLCI and ISA. Conditions that lead to sPTB are heterogeneous and all available treatments to prevent sPTB may not be appropriate to every patient. Our results help to better understand in which patients the pessary is more likely to be successful or if contrarily, alternative or additional treatments should be considered. Further research is needed to assess the effectivity of applying alternative, sequential or additional treatments to reduce prematurity and our results should be considered when designing such studies.

