



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

TESI DOCTORAL

CEPEIC: CErclatge vs. PEssari cervical en gestants amb Insuficiència Cervical

Autora:

Andrea Gascón Portalés

Directores:

Dra. Elena Carreras Moratonas

Doctora en Medicina i Cirurgia per la
Universitat Autònoma de Barcelona

Dra. María 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 I GINECOLOGIA, MEDICINA PREVENTIVA I SALUT PÚBLICA

Facultat de Medicina - Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2020

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 "CEPEIC: CErclatge vs. PEssari cervical en gestants amb Insuficiència Cervical" és apta per a ésser defensada davant del Tribunal avaluador, per a optar al grau de doctora 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

Doctoranda, Andrea Gascón Portalés

Barcelona, 12 de Novembre del 2020

AGRAÏMENTS

Al llarg d'aquest 5 anys durant els quals s'ha desenvolupat el projecte són moltes les persones amb les quals he pogut comptar per poder tirar-lo endavant. Voldria poder esmentar-les totes sense deixar-me a ningú rellevant.

Per començar, l'estudi no s'hagués pogut realitzar sense la participació de tantes i tantes dones que han passat per la consulta de prematuritat del nostre hospital. A totes elles vull agrair de tot cor la confiança dipositada en el nostre equip.

A la meva co-directora de tesi, la Dra. Elena Carreras per l'oportunitat que em va donar de poder seguir formant-me després de finalitzar la residència.

Al meu director de tesi, el professor Lluís Cabero pels seus valuosos consells i ensenyances al llarg d'aquests anys.

Voldria fer un incís especial per a la Dra. María Goya, co-directora de la tesi, a la qual dec pràcticament tots els meus coneixements sobre prematuritat. La seva confiança en mi, el suport rebut a diari i els ànims constants han sigut claus en aquest període. Sense el seu recolzament no hauria arribat fins aquí i li estaré eternament agraïda. *María, eres para mi un referente como profesional, tanto por tus grandes conocimientos y tu capacidad de trabajo, así como por tu sensibilidad y empatía. Gracias de verdad.*

No vull deixar d'esmentar a dues persones que han col·laborat de manera molt especial en aquest projecte. Per un costat, el meu gran amic Manel Mendoza, gran obstetra y grandíssima persona. *Gràcies per estar al meu costat sempre, per l'ajuda desinteressada, per les abraçades en el moment que més es necessiten. Espero poder compartir amb tu la passió per la nostra feina (i per la vida) durant molts anys.* Seguit de la Dra. Nerea Maíz, qui ha realitzat una tasca titànica en l'anàlisi dels resultats de la tesi. La seva disposició diària durant aquestes últimes setmanes ha sigut per a mi de gran ajuda. *Mil gracias Nerea.*

Als meus companys de residència, Lucía, Cristina, Itziar, Juan Carlos, Andrés i Manel, per les vivències compartides i per les que encara ens queden per viure.

A la Dra. Vargas i la Dra. Brik per la seva col·laboració.

I finalment, als meus.

Als meus amics, als del “cole” i als de la “uni”, per tants moments inoblidables.

Al meu marit, pel seu somriure constant, per la seva paciència i pels ànims diaris, per creure en mi, per l'aprenentatge comú, pel seu amor. Als meus fills, Dídac i Joana, les persones més importants de la meua vida, les que fan que tot tingui sentit i que converteixen els dies grisos en els més lluminosos. *Disculpeu-me per les hores que el projecte ens ha tret, les recuperarem en breu, ho prometo.* Al meu pare i al meu germà, pel seu suport constant, per ser extraordinaris. I ja per acabar, el meu més gran agraïment és per a la meua mare, dona i mare exemplar, font de paciència inesgotable, de consells infinits, de somriure i amor eterns, ella ho és tot per mi. Sense la seva ajuda perenne aquest treball no existiria.

Mama, aquesta tesi te la dedico a tu, moltíssimes gràcies per tot i per tant.

Andrea Gascón Portalés

Barcelona, 12 de Novembre del 2020

“Qui treballa, aconsegueix el que es proposa.”

Jesús Gascón Pastor

ÍNDIX

Autorització del tutor i directores de tesi

Agraïments

SIGLES I ABREVIACIONS	17
1. INTRODUCCIÓ I JUSTIFICACIÓ DE LA TESI.....	23
2. PREMATURITAT: UN PROBLEMA DE SALUT GLOBAL.....	29
2.1 CONCEPTE I EPIDEMIOLOGIA	29
2.2 CLASSIFICACIÓ	32
2.3 ETIOPATOGÈNIA	33
2.3.1 <i>Inflamació intraamniòtica</i>	35
2.3.2 <i>Activació de l'eix hipotàlem-hipofisari-adrenal</i>	40
2.3.3 <i>Hemorràgia decidual</i>	42
2.3.4 <i>Distensió uterina patològica</i>	43
2.3.5 <i>Factors cervicals</i>	43
2.4 FACTORS DE RISC DE PART PREMATUR.....	45
2.4.1 <i>Factors socio-demogràfics</i>	47
2.4.2 <i>Estil de vida</i>	49
2.4.3 <i>Factors genètics</i>	52
2.4.5 <i>Factors mèdics materns</i>	53
2.4.6 <i>Factors obstètrics</i>	55
2.4.7 <i>Factors cervicals i uterins</i>	60
2.4.8 <i>Altres factors</i>	64
3. PREDICCIÓ DEL RISC DEL PART PREMATUR.....	69
3.1 ECOGRAFIA CERVICAL 2D.....	69
3.1.1 <i>Longitud cervical</i>	69
3.1.2 <i>Angle cervicouterí anterior i posterior</i>	75
3.1.3 <i>Índex de consistència cervical</i>	76
3.1.4 <i>Elastografia cervical</i>	78
3.2 ALTRES MÈTODES DE DETECCIÓ PER LA IMATGE.....	79
3.2.1 <i>Ecografia cervical 3D</i>	79
3.2.2 <i>Ressonància magnètica</i>	80
3.3 BIOMARCADORS	82
3.3.1 <i>Fibronectina fetal</i>	82
3.3.2 <i>Altres biomarcadors i exosomes</i>	82
4. PREVENCIÓ DEL PART PREMATUR.....	89
4.1 PREVENCIÓ PRIMÀRIA	89
4.2 PREVENCIÓ SECUNDÀRIA.....	90

4.2.1 Tractament de la bacteriúria asimptomàtica.....	90
4.2.2 Malaltia periodontal	91
4.2.3 Vaginosi bacteriana.....	91
4.2.4 Cerclatge cervical	91
4.2.5 Pessari cervical	95
4.2.6 Progesterona	101
4.2.7 Individualització del tractament preventiu del part prematur	102
4.3 PREVENCIÓ TERCIÀRIA	104
5. INSUFICIÈNCIA CERVICAL.....	109
5.1 APROXIMACIÓ AL CONCEPTE DE INSUFICIÈNCIA CERVICAL	109
5.2 INSUFICIÈNCIA CERVICAL: CAP A ON ANEM?	113
5.2.1 Desenganant l'etiologia	113
5.2.2 Altres mètodes diagnòstics.....	113
5.2.3 Altres mètodes terapèutics.....	114
6. HIPÒTESI	119
7. OBJECTIUS.....	123
8. METODOLOGIA	127
8.1 TIPOLOGIA D'ESTUDI	127
8.2 POBLACIÓ D'ESTUDI	127
8.2.1 Criteris de inclusió	127
8.2.2 Criteris d'exclusió.....	127
8.2.3 Càlcul de la mida mostral	128
8.3 DISSENY DE L'ESTUDI.....	128
8.3.1 Grup pessari cervical	131
8.3.2 Grup cerclatge cervical.....	131
8.4 CRONOLOGIA.....	132
8.5 ESTUDI ESTADÍSTIC.....	132
8.5.1 Variables a estudi	133
8.5.2 Variables resultat	135
8.6 ASPECTES ÈTICS.....	136
8.7 PRESSUPOST I FINANÇAMENT	137
9. RESULTATS.....	141
9.1 CARACTERÍSTIQUES SÒCIO-DEMOGRÀFIQUES.....	142
9.2 ANTECEDENTS OBSTÈTRICS I GINECOLÒGICS	143
9.3 COL·LOCACIÓ DELS DISPOSITIUS.....	144
9.4 RETIRADA DELS DISPOSITIUS.....	147
9.5 EVOLUCIÓ DE LA LONGITUD CERVICAL EFECTIVA DURANT EL SEGUIMENT	148
9.6 RESULTATS PRINCIPALS	149
9.7 RESULTATS SECUNDARIS.....	152

9.7.1 Tipus de part	152
9.7.2 Complicacions obstètriques.....	152
9.7.3 Resultats i complicacions perinatales	154
9.7.4 Efectes secundaris	156
9.8 SUBANÀLISI DELS RESULTATS.....	157
9.8.1 Insuficiència cervical per història obstètrica	157
9.8.2 Insuficiència cervical determinada per ecografia transvaginal.....	159
9.8.3 Subanàlisi segons edat gestacional en el moment de la col·locació dels dispositius	162
9.9 ESTUDI DE L'IMPACTE ECONÒMIC	162
10. DISCUSSIÓ.....	167
10.1 ANÀLISI DELS RESULTATS OBTINGUTS	168
10.2 CONSIDERACIONS SOBRE L'ESTUDI	175
10.3 PUNTS FORTS I LIMITACIONS	176
11. CONCLUSIONS	181
12. BIBLIOGRAFIA	185
13. ANNEXOS	209

SIGLES I ABREVIACIONS

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ACTH	Hormona adrenocorticoidea hipofisària
API	Amenaça de part immadur
APP	Amenaça de Part Prematur
A-UCA	Angle cervicouterí anterior
CCI	Índex de consistència cervical (cervical consistency index)
CEIC	Comitè d'ètica de investigació clínica
CI	Confidence interval (interval de confiança)
CST	Community State Types (comunitats de <i>lactobacillus</i>)
CRH	Hormona alliberadora de corticotropina
DAMPs	Patrons moleculars associats a dany
DHEA	Dehidroepiandrosterona
E	Especificitat
Es	Estrògens
EUA	Estats Units d'Amèrica
EVA	Escala analògica visual del dolor
fFN	Fibronectina Fetal
FI	Índex de flux (Flow index)
FIV	Fecundació in vitro
FMF	Fetal Medicine Foundation
HHA	Hipotàlem-Hipofisari-Adrenal
IC	Insuficiència cervical
IL	Interleuquina

INE	Institut Nacional d' Estadística
IMC	Índex de massa corporal
ISA	Angle intersegmentari
IV	Índex vasculars
LC	Longitud cervical
LCE / LCT	Longitud cervical efectiva / longitud cervical total
LR	Likelihood ratio
MEC	Matriu extracel·lular
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
PAMPs	Patrons moleculars associats a patògens
PG	Prostaglandina/es
PGT	Progesterona
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
RN	Recent nascut
RR	Risc relatiu
RPM-P	Ruptura prematura de membranes preterme
S	Sensibilitat

SA	Setmanes d'amenorrea
SMFM	Society for Maternal-Fetal Medicine
UCA	Angles cervicouterins
UCI	Unitat de cures intenses
UE	Unió Europea
V	Volum cervical
VFI	Índex de vascularització-flux (Vascularisation-Flow index)
VI	Índex de vascularització (Vascularisation index)
VIH	Virus de la immunodeficiència humana
VHIR	Vall d'Hebrón Research Institute
VPN	Valor predictiu negatiu
VPP	Valor predictiu positiu
vs.	<i>Versus</i>
2D	Dues dimensions
3D	Tres dimensions

Introducció i justificació de la tesi

1. INTRODUCCIÓ I JUSTIFICACIÓ DE LA TESI

La prematuritat representa la principal causa de morbimortalitat perinatal tant en països desenvolupats com en aquells en vies de desenvolupament, sent actualment la primera causa de mortalitat en els infants per sota de 5 anys (1–4). Tot i que disposem, cada vegada més, de mètodes més precisos per a la detecció d'aquelles pacients de major risc i d'eines terapèutiques específiques per a cada context clínic, la taxa de prematuritat està lluny de disminuir. Els importants avenços en neonatologia han suposat un increment de la supervivència dels nadons nascuts preterme. Molts dels infants que sobreviuen però romanen amb diferents nivells de seqüeles que tenen un gran impacte sobre les dinàmiques familiars i sobre els sistemes sanitaris de cada país.

Els professionals en medicina materno-fetal podem identificar, cada vegada a més precisió, aquelles dones gestants que requereixen un maneig específic i, en el cas que es precisi, poder oferir el tractament preventiu més adequat segons les seves característiques.

En aquesta tesi doctoral farem una revisió dels principals conceptes relatius a la prematuritat d'una manera global per acabar descrivint el cas concret de la insuficiència cervical, entitat sobre la qual es basa l'estudi CEPEIC.

La taxa de la insuficiència cervical (IC) s'estima del 0.15% - 1% (5–7), s'associa a una gran prematuritat i, conseqüentment, a una important morbimortalitat neonatal. Tot i que existeixen uns criteris diagnòstics establerts basats en la història clínica de la pacient, a la pràctica clínica habitual no resulta fàcil per a l'especialista establir un diagnòstic clar en els casos suggestius. El cerclatge cervical és la tècnica clàssicament establerta per evitar les pèrdues gestacionals o parts preterme en aquelles dones amb IC. Tot i que múltiples estudis avalen la seva eficàcia, no deixa

de ser un mètode amb un grau considerat de dificultat en la seva col·locació i no està exempt de riscos i efectes secundaris per a la pacient. Els últims estudis sobre el pessari cervical han demostrat uns resultats més que optimistes en quant al seu paper en la prevenció de la prematuritat. La seva curta corba d'aprenentatge, la seva bona relació cost – efectivitat i les escasses implicacions per a la dona en quant a la seva col·locació i efectes secundaris, fan del pessari una eina amb gran potencial.

A l'estudi CEPEIC ens plantejem si el pessari cervical és útil per les dones amb un cèrvix insuficient per a la prevenció de pèrdues gestacionals o parts preterme recurrents, de manera que puguem ampliar, o no, el ventall de situacions clíniques on aquesta eina és efectiva.

El nostre estudi és un estudi pilot, longitudinal, prospectiu i aleatoritzat. L'objectiu principal del nostre projecte és avaluar la factibilitat de poder realitzar en un futur un estudi aleatoritzat que compari el pessari cervical amb el cerclatge en dones amb IC, tenint en compte l'absència de dades publicades sobre l'ús del pessari en aquestes gestants.

Poder usar el pessari en aquest subgrup de pacients facilitaria i milloraria el tractament de la IC, tant pels professionals com per a les pacients, reduint la corba d'aprenentatge del tractament preventiu, la morbiditat associada i els costos del tractament.

Prematuritat: un problema de salut global

2. PREMATURITAT: UN PROBLEMA DE SALUT GLOBAL

2.1 Concepte i epidemiologia

Segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS) el part prematur (PP) és aquell que té lloc abans de les 37 setmanes d'amenorrea (SA) o 259 dies d'amenorrea comptant des del primer dia de la última menstruació (8).

La incidència de part prematur en el món oscil·la entre el 5% i el 14%. Aquesta taxa depèn principalment del desenvolupament econòmic de cada regió (figura 1). A Europa representa el 5-9% de tots els naixements i als EE.UU., i a la majoria de països en vies de desenvolupament, més del 12%. El 80% de parts prematurs del món tenen lloc a Àfrica i Àsia meridional (1,9). Segons l'Institut Nacional d'Estadística (INE), la incidència de part prematur a Espanya en el 2013 es trobava al voltant del 6.41% i a Catalunya en el 2017 era de 6.81%.

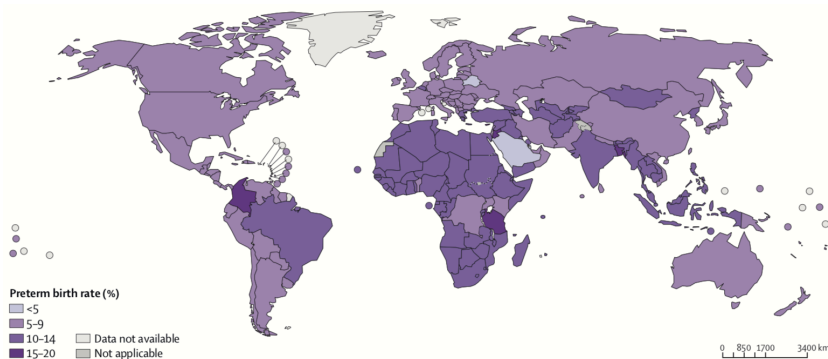


Figura 1. Taxa de part prematur per països, dades del 2014. Chawanpaiboon S., et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. Lancet, 2018.

La prematuritat afecta anualment a 14 milions de infants, dels quals el 35% moren abans de les 4 setmanes de vida per causes directament relacionades amb la prematuritat (1).

Les diferències socioeconòmiques entre regions no només influeixen en la incidència de part prematur sinó també en el pronòstic del nounat 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 de més del 90% que sobreviuen en països amb rendes altes.

Entre els nounats que sobreviuen al període neonatal, la prematuritat pot comportar conseqüències sobre la salut del nadó de forma immediata o a llarg termini (taula 1) i arribar a tenir conseqüències en la salut durant l'edat adulta (10).

Taula 1. Complicacions a llarg termini després d'un part prematur. Traducció de Blencowe H., et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 milion preterm birth. Reproductive Health, 2013.

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

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 parlem de *prematunitat tardana* si el naixement es produeix entre les 34 i les 36 SA (60-70%), *prematunitat moderada* si es produeix entre les 32 i les 33 SA (20%), *prematunitat severa* si el naixement ocorre entre les 28 i les 31 SA (15%) i *prematunitat extrema* si és abans de les 28 SA (5%) (9). El tall per definir un part prematur a les 37 setmanes és arbitrari, per aquest motiu hem de tenir en compte que els parts a terme precoços (37 i 38 SA) presenten taxes majors de complicacions que les gestacions a terme complet (39 i 40 SA).

El part prematur es pot subdividir segons si aquest és d'inici espontani amb membranes intactes (40-45%), si presenta ruptura prematura de membranes (RPM-P) (25-30%) o bé si és per indicació materna o fetal (30-35%) (figura 2) (3,9,11). La preeclàmpsia és la causa principal de finalització precoç de la gestació en el món (9,12).

Una altra forma de classificar la prematunitat proposada per l'OMS és tenint en compte el pes al naixement: baix pes (<2.500 g), molt baix pes (<1.500 g) i pes extremadament baix (<1.000 g). Aquesta classificació però no té en compte els fetus amb defectes de creixement on les implicacions fisiopatològiques són totalment diferents a les que estem fent referència.

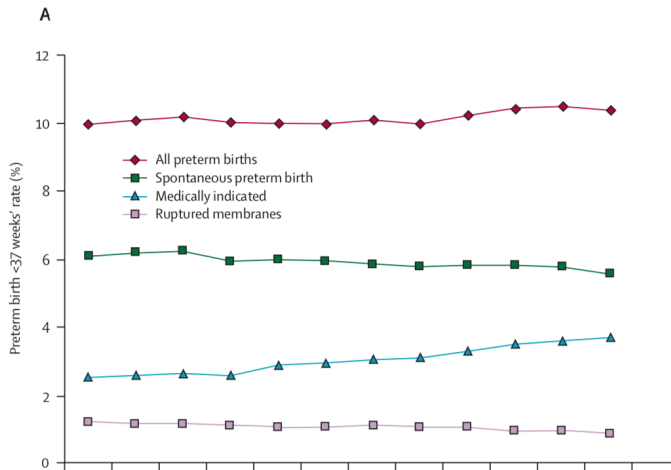


Figura 2. Taxa de part prematur segons causa. Goldenberg, R. L., et al. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet, 2008.

2.3 Etiopatogènia

El treball de part a terme o preterme es caracteritza per l'augment de la contractilitat miometrial, remodelació cervical i activació decidual.

El pas d'un miometri quiescent a un miometri contràctil es deu a un canvi en el balanç entre factors anti-inflamatoris i factors pro-inflamatoris (interleuquines, citoquines i proteïnes associades a contraccions, com els receptors d'estrògens, d'oxitocina, prostaglandines i la connexina 43). La progesterona (PGT) manté la quiescència uterina reprimint l'expressió dels gens que transcriuen aquestes proteïnes. L'augment en l'expressió de miR-200 promou el catabolisme de la progesterona.

La remodelació cervical és conduïda per canvis en les proteïnes de la matriu extracel·lular, així com també per canvis en la barrera epitelial del cèrvix i del seu ecosistema immunològic.

L'activació decidual també estaria conduïda per un augment de factors pro-inflamatoris com són l'augment de citoquines, l'augment de proteases i dels processos d'apoptosi, així com també per la dissolució d'elements de l'estructura cel·lular (fibronectina) (13).

D'aquesta manera definim el part prematur com un gran síndrome on conflueixen un conjunt de símptomes i signes causats per múltiples etiologies que estimulen de manera precoç o anòmala, a través de diferents vies fisiopatològiques (figura 3), aquests eixos d'activació del part esmentats (10,13).

Tot i que coneixem amb força detall cadascuna d'aquestes vies, es desconeix la clau que realment les desencadena. Ens trobem doncs, a l'inici del coneixement del part prematur, on factors genètics i epigenètics tenen un paper més que rellevant.



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.

2.3.1 INFLAMACIÓ INTRAAMNIÒTICA

La infecció / inflamació intraamniòtica afecta a un de cada quatre PP i sovint és de caire subclínic.

La inflamació intraamniòtica es pot deure a la invasió de la cavitat amniòtica per part de microorganismes patògens o bé pot ocórrer en absència d'invasió microbiana (cultius microbiològics i tècniques moleculars de detecció microbiana amb resultat negatiu) (14).

INFLAMACIÓ INTRAMANIÒTICA ASSOCIADA A MICROORGANISMES

La incidència de inflamació intraamniòtica associada a microorganismes o corioamnionitis té una relació inversament proporcional a l'edat gestacional en què ocorre el PP, essent tres vegades més freqüent en els prematurs extrems que en els moderats o tardans (15,16).

Els microorganismes presents en els cultius de placenta o líquid amniòtic de gestacions amb corioamnionitis són similars als que es troben sovint en el tracte genital, considerant-se així, en la majoria dels casos, un origen ascendent de la infecció intraamniòtica. L'*Ureaplasma Urealyticum* és el microorganisme més freqüentment aïllat (15). S'han trobat però bacteries relacionades amb la malaltia periodontal, per tant, en alguns casos es pot suposar també la presència de disseminació hematògena de la infecció (16).

En el 30% dels casos de corioamnionitis els microorganismes es poden identificar en la circulació fetal produint una resposta inflamatòria sistèmica fetal. Aquests nadons nascuts preterme tenen un major risc de presentar complicacions, no només degudes a la seva immaduresa, si no també a la seva pròpia resposta inflamatòria (17).

INFLAMACIÓ INTRAAMNIÒTICA ESTÈRIL

La inflamació intraamniòtica estèril sembla tenir una estreta relació amb diferents complicacions obstètriques (18). En pacients amb PP aquesta entitat es troba en un major nombre de casos en

comparació amb la inflamació intraamniòtica microbiana o corioamnionitis (figura 4). Romero et al. detectà un 10% de casos d'inflamació intraamniòtica estèril en dones asimptomàtiques i amb una longitud cervical (LC) curta ($LC < 25\text{mm}$) (14,19).

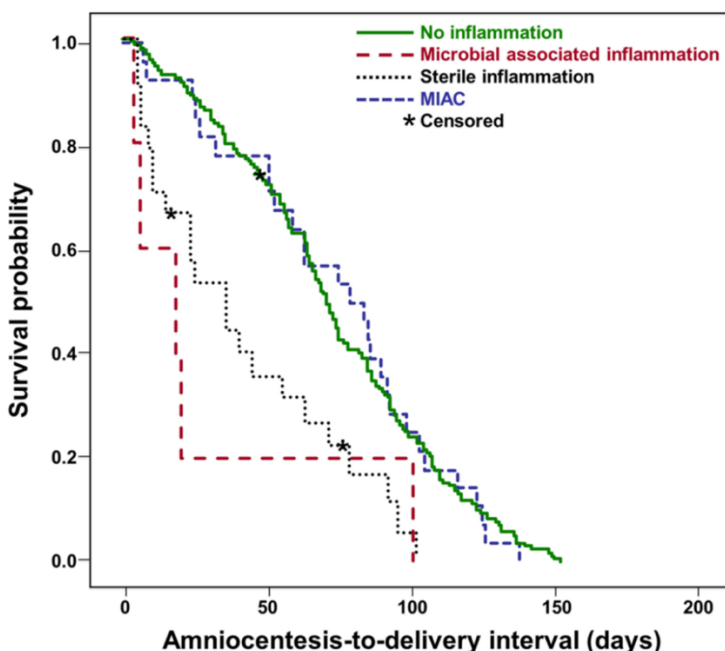


Figura 4. Corbes de supervivència segons característiques infeccioses i inflamatòries del líquid amniòtic en gestants asimptomàtiques i amb cèrvix uterí curt. Romero R., et al. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015.

La inflamació intraamniòtica estèril es produeix per l'activació de patrons moleculars associats a dany (damage-associated molecular patterns, DAMPs) o alarmines, aquests produeixen un augment de les citokines circulants així com un augment de les cèl·lules del sistema immunològic (18,20). Aquest procés finalitza amb l'activació de mediadors del treball del part com són les prostaglandines. La senyal que activa aquestes vies en pacients amb PP és encara desconeguda.

Els inflamasomes són complexos multiprotèics del sistema immunològic capaços de reconèixer aquestes molècules i patrons danyins i activar, a través de la caspasa-1 (factor pro-inflamatori), la cascada inflamatòria que conduirà al PP. El principal inflamasma implicat en la inflamació intraamniòtica estèril és el NLRP3 (figura 5). Aquests també s'associen a l'inici del treball de part espontani en gestacions a terme, si tenim en compte aquest esdeveniment com un procés inflamatori fisiològic, i en patologia placentària associada a un procés inflamatori, com per exemple, la preeclàmpsia (18,20). Els inflamasomes reconeixen també els patrons moleculars associats a patògens (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) presents en les corioamnionitis.

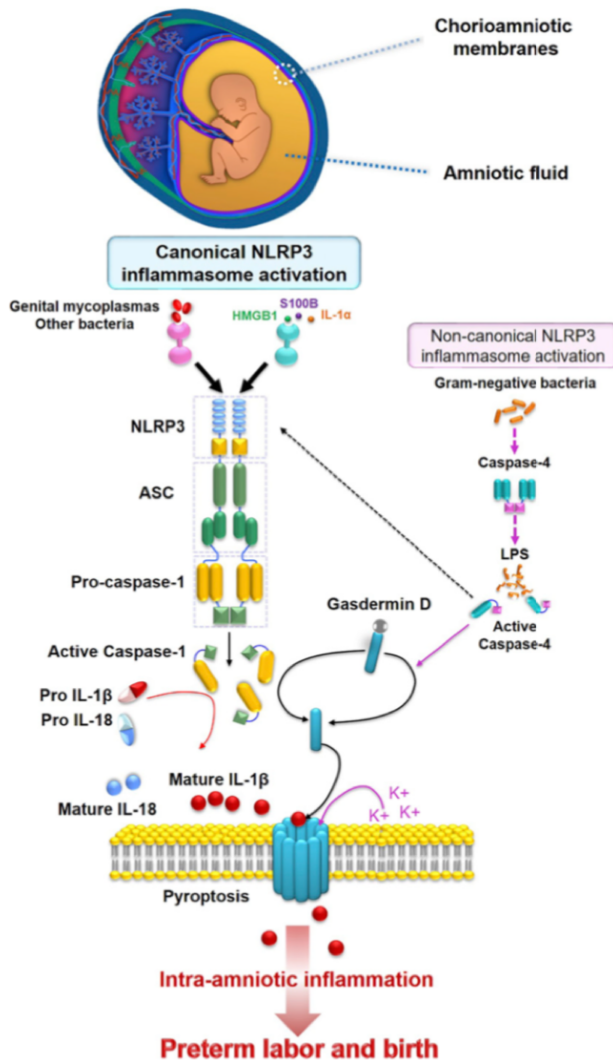


Figura 5. Via d'activació de la cadena inflammatòria conduïda per l'inflammasoma NLRP3. Les bactèries o alarmines (IL-1 α) poden activar la via NLRP3 en les membranes corioamniòtiques. NLRP3 activa la caspasa-1 que, conseqüentment, causa la maduració de citoquines com IL-1 β , molècula implicada en l'activació de mediadors del treball de part. Gómez-López, N., et al. Inflammasomes: their role in normal and complicated pregnancies. The Journal of immunology, 2019.

MICROBIOTA VAGINAL

El microbioma vaginal ofereix protecció al tracte genital femení en front la invasió de microorganismes a través de la producció d'àcid làctic i agents antimicrobians.

Aproximadament el 25% dels PP s'associen a una invasió microbiana oculta de la cavitat amniòtica (13). Canvis en el ecosistema vaginal podrien facilitar l'ascensió microorganismes vaginals a la cavitat amniòtica produint aquesta infecció.

Dins la diversitat de la microbiota vaginal podem diferenciar diferents subtipus de comunitats de lactobacillus (Community State Types, CSTs) segons l'espècie dominant: CST I (*Lactobacillus crispatus*), CST II (*Lactobacillus gasseri*), CST III (*Lactobacillus iners*), CST IV (grup divers) i CST V (*Lactobacillus jensenii*) (21).

La microbiota de les dones gestants es caracteritza per una menor diversitat d'espècies però una major estabilitat d'aquestes (22). Els lactobacillus predominen en dones gestants i augmenten en quantitat a mesura que avança la gestació (23).

Les dones amb vaginosi bacteriana per sota de les 20 setmanes, i sobretot per sota les 16 setmanes, tenen un major risc de pèrdues gestacionals tardanes o PP per sota les 34 setmanes (24,25). El 83% de les dones amb vaginosi bacteriana però tindran un part per sobre les 34 setmanes (24). L'evidència científica sobre l'antibioteràpia en aquests casos és limitada i no sembla que disminueixi la taxa de PP (24).

Existeixen nombrosos estudis sobre les alteracions de la microbiota vaginal i la seva associació amb el PP. La dificultat d'aquests estudis radica en diversos punts: la heterogeneïtat de les poblacions de dones estudiades (la microbiota vaginal difereix entre races i ètnies), el nombre

insuficient de pacients estudiades i la diferència entre les tècniques de seqüenciació emprades, entre d'altres.

En els últims estudis publicats sembla que la predominança de *L. Iners* estaria relacionada amb un augment del risc de PP, i la predominança de *L. Crispatus* s'associaria amb major probabilitat de tenir un part a terme (taula 2) (21,23).

	Total population		CST, Species									
			CST I, <i>L. crispatus</i>		CST II, <i>L. gasseri</i>		CST III, <i>L. iners</i>		CST IV, diverse species		CST V, <i>L. jensenii</i>	
n/N (%)	161	(100%)	65/161	(40%)	17/161	(11%)	54/161	(34%)	11/161	(7%)	14/161	(9%)
Ethnicity												
Caucasian	104/161	(65%)	52/104	(50%)*	13/104	(13%)	26/104	(25%)	5/104	(5%)	8/104	(8%)
Asian	27/161	(17%)	7/27	(26%)	3/27	(11%)	13/27	(48%)*	1/27	(4%)	3/27	(11%)
Black	30/161	(19%)	6/30	(20%)	1/30	(3%)	15/30	(50%)*	5/30	(17%)*	3/30	(10%)
Gestation at birth												
<34 weeks	18/161	(11%)	2/18	(11%)**	1/18	(6%)	12/18	(67%)**	1/18	(6%)	2/18	(11%)
34–37 weeks	16/161	(10%)	5/16	(31%)	2/16	(13%)	5/16	(31%)	2/16	(13%)	2/16	(13%)
>37 weeks	127/161	(79%)	58/127	(46%)	14/127	(11%)	37/127	(29%)	8/127	(6%)	10/127	(8%)

CST community state type based on ward HCA of species data

*P < 0.05, **P < 0.01; for comparison of birth <34 vs. >34 weeks, two-tailed Fisher's exact

Taula 2. Distribució de les CST en funció de l'ètnia materna i l'edat gestacional al part. Kindinger, L.M., et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome*, 2017.

2.3.2 ACTIVACIÓ DE L'EIX HIPOTÀLEM-HIPOFISARI-ADRENAL

L'eix hipotàlem-hipofisari-adrenal (HHA) regula l'adaptació de les funcions corporals a les situacions d'estrès. La secreció d'hormona alliberadora de corticotropina (CRH) estimula a nivell hipofisari la producció de corticotropina (ACTH) que a la seva vegada indueix l'alliberament de cortisol a les glàndules suprarenals.

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, una situació econòmica desfavorable o un entorn social disfuncional (26,27). El cortisol és el producte final de

l'activació de l'eix HHA que exerceix un efecte de retroalimentació negativa sobre el mateix eix. A la vegada però el cortisol estimula l'alliberament de CRH a la decidua materna, creant un nou cicle de retroalimentació positiva sobre l'eix HHA matern i fetal. L'eix HHA fetal es pot estimular també com a conseqüència de l'estrès fetal ocasionat arrel de la insuficiència placentària i l'alteració hemodinàmica feto-placentària que aquesta comporta. Com a conseqüència de l'activació dels eixos HHA matern i fetal es produeix un augment de les concentracions de dehidroepiandrosterona (DHEA), estrògens (Es) i prostaglandines (PG), encarregades de promoure les contraccions uterines, iniciar la maduració cervical i facilitar la ruptura de membranes (figura 6) (28,29).

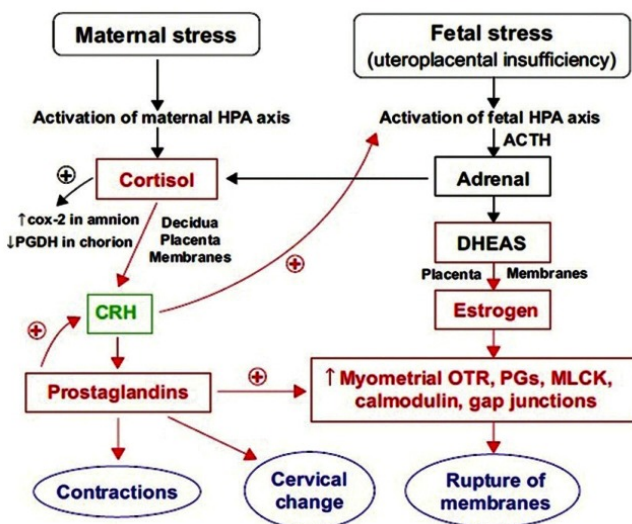


Figura 6. Eixos HHA matern i fetal que condueixen al PP. Sunil K., et al. Endocrinology of parturition. Indian J endocrinol Metab, 2013.

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. El sagnat s'origina a partir de la lesió i ruptura dels vasos sanguinis deciduals com a conseqüència de diferents factors, el més rellevant és la hipoperfusió placentària i els cicles d'hipòxia-reperfusió característics de diverses patologies relacionades amb la insuficiència placentària. L'hemorràgia pot manifestar-se externament o no, en ambdós casos però s'associa a un augment de risc de PP i de ruptura prematura de membranes preterme (RPM-P). 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 si es produeix l'hemorràgia decidual. La trombina produïda durant la cascada de coagulació iniciada amb l'hemorràgia decidual estimula la contractilitat miometrial i la degradació de la matriu extracel·lular de les membranes corioamniòtiques, predisposant aquestes a la seva ruptura. 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 (figura 7) (16,30).

Per aquests motius, uns nivells anormals de factors angiogènics no només serien predictors d'un major risc de preeclàmpsia sinó que també podrien relacionar-se amb un major risc de PP (16).

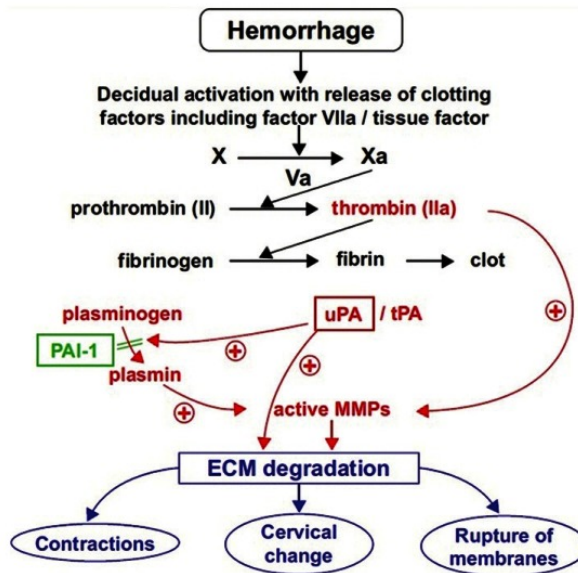


Figura 7. Activació del treball de part a partir de l'hemorràgia. Sunil K, K, et al. Endocrinology of parturition. Indian J endocrinol Metab, 2013.

2.3.4 DISTENSIÓ UTERINA PATOLÒGICA

La sobredistensió uterina associada a les gestacions múltiples o polihidramnis augmenta el risc de PP. L'estímul mecànic sobre les fibres de múscul llis uterines augmenta l'expressió de citocines inflamatòries activant el treball de part (16,28).

2.3.5 FACTORS CERVICALS

En una gestació d'evolució normal el cèrvix manté l'úter tancat fins arribar al terme, quan aquest pateix canvis en la seva estructura que condueixen al part. Poc després de que es produeixi el naixement l'estructura cervical es reconstitueix per tornar a tancar l'úter (taula 3) (31).

Maduració cervical	Dilatació cervical	Reparació postpart
<p>Fase lenta i progressiva</p> <p>↑ Progesterona</p> <p>↓ Estrògens</p> <p>Canvis en l'estructura de la xarxa de col·lagen (↓ xarxa reticular, ↑ solubilitat)</p> <p>↑ creixement tissular</p> <p>↑ reparació epitelial i factors protectors (Tff1, Spink 5)</p> <p>↓ tensió tissular</p>	<p>Fase ràpida</p> <p>↓ Progesterona</p> <p>↑ Estrògens</p> <p>↑ hidratació tissular</p> <p>↑ àcid hialurònic</p> <p>Màxima ↓ de la tensió tissular</p> <p>↑ monòcits</p> <p>↑ vascularització</p>	<p>↑ síntesi de molècules de la MEC</p> <p>↑ l'expressió de gens ro-inflamatoris</p> <p>↑ Neutròfils</p> <p>Activació dels macròfags</p>

Taula 3. Fases de la remodelació cervical. Timmons, B., et al. Cervical remodeling during pregnancy and parturition. Trends Endocrinol Metabol, 2010.

El teixit cervical està format per la matriu extracel·lular (MEC) que conté col·lagen (90%), elastina i proteoglicans (àcid hialurònic). La resistència d'aquesta xarxa depèn del grau de unions reticulars entre les microfibrilles de col·lagen. El teixit cervical no és homogeni i presenta diferències estructurals entre les àrees properes al OCI respecte les àrees properes al OCE. L'àrea propera al OCI és més cel·lular i la seva xarxa reticular de col·lagen és més heterogènia. Aquesta àrea conté fibres musculars llises disposades circumferencialment al voltant del canal endocervical (similar a un esfínter) amb capacitat contràctil.

En humans no es coneixen amb certesa els mecanismes implicats en la remodelació cervical que es produeix durant el procés del part. La majoria d'estudis s'han realitzat en rosegadors. En aquests s'ha observat com, durant la fase de maduració cervical, augmenta la solubilitat del col·lagen, disminueixen els enzims que formen la xarxa reticular col·lagenosa i s'alteren altres proteïnes de la MEC. Alhora, el diàmetre de les fibres de col·lagen augmenta fent que aquestes

quedin més espaiades entre elles, s'incrementa la síntesi d'àcid hialurònic (augmentant la hidratació tissular) i s'activen cèl·lules immunològiques que degraden les proteïnes de la MEC (32). Diversos estudis en dones no gestants ens donen certa informació orientativa de l'arquitectura cervical en humans, un estudi publicat en el 2017 conclou que les dones amb història de IC o cèrvix curt en el segon trimestre de gestació presenten baixes concentracions de col·lagen cervical un any després de l'embaràs (33).

Les vies fisiopatològiques descrites en els anteriors apartats condueixen a una remodelació prematura del cèrvix i, conseqüentment, al part. La disfunció primària del cèrvix, ja sigui de causa adquirida o congènita, contribueix en menor grau al desencadenament d'un part preterme.

2.4 Factors de risc de part prematur

Es coneixen múltiples factors de risc associats al PP (taula 4), aquests poden ser d'origen socioeconòmic, matern, fetal, placentari, uterí o una combinació d'ells. La prevenció primària consisteix en identificar aquests factors propis de cada pacient i eliminar-los abans de que aparegui la malaltia o la condició que es pretén evitar. Alguns d'aquests factors són característiques intrínseques de cada pacient i són inamovibles (raça, antecedent de PP, antecedents quirúrgics, entre d'altres). Poder identificar aquells factors que si es poden modificar o eliminar millora el pronòstic de la gestació (34,35).

Taula 4. 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"> • Eскурçament 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 / tècniques de reproducció assistida • Període intergenèsic curt • Antecedent de part prematur o d'avortaments de segons trimestre • Sagnat genital durant la gestació

2.4.1 FACTORS SÒCIO-DEMOGRÀFICS

EDAT MATERNA

Diversos estudis poblacionals i de cohorts mostren com l'edat materna pot ser un factor de risc de PP (36–38). El risc de prematuritat augmenta en aquelles dones gestants per sota els 18 anys i per sobre dels 40 anys, amb ORs al voltant de 1.5, sense observar-se influència en la paritat. En el cas de les dones més joves el risc recau principalment en el PP espontani, en les gestants d'edat més avançada sembla relacionar-se més amb la finalització electiva per causes mèdiques o obstètriques (39–41).

ÍNDEX DE MASSA CORPORAL

Les dones amb un índex de massa corporal (IMC) inferior a 18.5 presenten un major risc de PP (OR 1.7, 95% CI: 1.4 - 2.2) (42). El motiu d'aquesta associació és difícil de precisar, possiblement les causes siguin de caire racial o socioeconòmiques (43).

Per contra, els estudis sobre obesitat i risc de prematuritat no observen cap associació significativa relacionada amb el PP espontani però sí en el risc de PP induït per raons mèdiques o obstètriques, amb ORs al voltant de 1.7 (44,45).

TALLA MATERNA

Les dones de talla baixa, sobretot aquelles per sota els 150 cm, presenten un major risc de prematuritat (46,47). Existeixen però múltiples factors de confusió que poden influir en aquesta associació, com són, de nou, l'origen racial i l'estatus econòmic (48).

ORIGEN ÈTNIC

En una revisió sistemàtica publicada en el 2013 per Schaaf et al. es mostra com el risc de PP en pacients de raça negra és el doble que en la majoria de races. No sembla haver diferències importants en la taxa de prematuritat entre les demés races i ètnies (49). S'ha de matisar que molts d'aquests estudis provenen dels EUA on sovint l'origen ètnic va associat a condicions socioeconòmiques desfavorables que condicionen un accés restringit als serveis sanitaris (50).

NIVELL SOCIOECONÒMIC

Aquest punt inclou aspectes tant diversos com són el nivell educatiu, la professió i els ingressos salarials. Tots ells són susceptibles de generar desigualtat a l'hora d'accedir als serveis sanitaris, fet que condicionaria la disparitat en l'estat de salut.

Un metanàlisi realitzat amb dades de 12 països europeus indica que aquelles dones amb estudis bàsics tenen un risc més elevat de PP (OR 1.48, 95% CI: 1.29 - 1.69) en comparació amb aquelles dones que han finalitzat estudis secundaris o superiors (51).

Per altra banda, sembla que a menors ingressos i desigualtat salarial en una regió, major risc de PP (52).

La professió o el fet de treballar durant l'embaràs no sembla influir en el risc de PP. Tot i això, activitats d'alta demanda física, les jornades laborals extenses i les càrregues excessives de pes acumulades al llarg del dia sí podrien relacionar-se amb un augment significatiu de la prematuritat (53).

ESTAT CIVIL

Un metanàlisi d'estudis realitzats en països de la UE, EUA i Canadà va trobar una associació entre el risc de PP i les dones gestants sense parella en comparació amb les que estaven casades. Les dones amb parella no casades també presentaven un risc incrementat de PP, però no estadísticament significatiu. Aquest metanàlisi conclou però, que factors socioeconòmics o racials difícils d'estratificar poden haver contribuït a aquests resultats (54).

2.4.2 ESTIL DE VIDA

DIETA

Una dieta equilibrada té un impacte positiu en qualsevol aspecte de salut que s'hi vulgui relacionar. Diverses revisions sobre registres dietètics en les gestants recolzen que una dieta rica en vegetals, fruita, proteïna d'origen vegetal o marisc s'associa a una menor probabilitat de tenir un PP (55,56).

En l'última revisió Cochrane sobre els suplementos vitamínics es conclou que la suplementació amb multivitamínics que inclouen l'associació de ferro i àcid fòlic disminueix la taxa de PP (57). La suplementació amb àcids Omega-3 i zinc també sembla que redueix el risc de PP (58,59). Tot i que alguns estudis indiquen un probable efecte protector de la vitamina D sobre el risc de prematuritat, aquests no són prou consistents. Per aquest motiu, la suplementació amb vitamina D per a la prevenció de prematuritat és una recomanació controvertida (60).

MODIFICACIÓ DEL PES DURANT LA GESTACIÓ

L'increment excessiu de pes durant la gestació o el guany insuficient d'aquest es relacionen amb una major probabilitat de complicacions obstètriques, entre elles major taxa de PP (61).

ACTIVITAT FÍSICA

La realització d'una activitat física de intensitat moderada (exercici aeròbic 35 – 90 minuts, 3 o 4 cops per setmana) es relaciona amb una disminució del risc de PP i d'altres complicacions obstètriques com són la diabetis gestacional o els trastorns hipertensius de l'embaràs (62,63).

TABAQUISME

El tabaquisme s'associa a un risc incrementat de PP així com de presentar altres complicacions obstètriques i neonatals (64). Els mecanismes pels quals el tabac pot augmentar el risc de PP no estan del tot clars, probablement es produeix per l'associació de múltiples mecanismes nocius (figura 8).

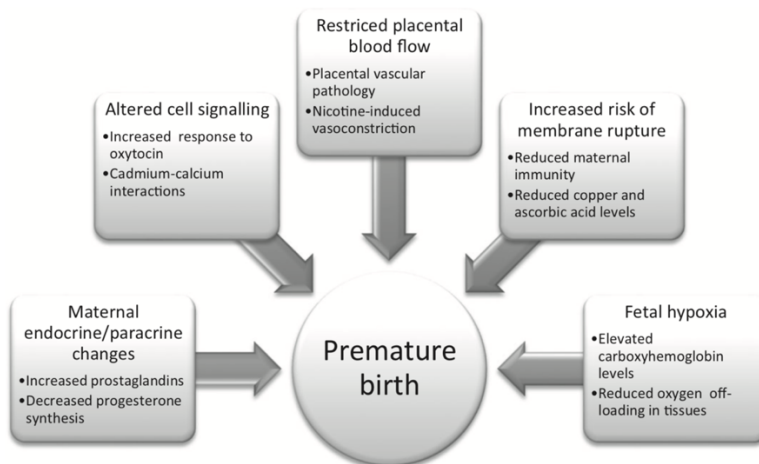


Figura 8. Possibles mecanismes a través dels quals el tabac augmenta la probabilitat de PP. Ion, R., et al. Smoking and preterm birth. Reproductive Sciences, 2015.

El risc de PP es relaciona amb la quantitat de cigarretes consumides abans i durant la gestació. L'abandó de l'hàbit tabàquic el més aviat possible es relaciona amb una disminució del risc de PP (65,66).

ALTRES TÒXICS

L'ús i abús de substàncies tòxiques comporta efectes nocius per a la salut i aquests, en gestants, repercuteixen de manera negativa en la seva gestació.

El consum d'alcohol està contraindicat durant l'embaràs pels efectes embriològics i fetals que comporta, independentment de la dosi consumida (67). Un consum superior a 36gr per dia durant la gestació (3 gotes aproximadament) augmenta el risc de PP amb un OR de 1.23 (95% CI: 1.05 – 1.44) (68).

Els cannabioides travessen la barrera placentària i també es poden trobar en llet materna (69) . El seu consum però no ha demostrat augmentar el risc de PP. El risc, en aquest cas, vindria donat pel consum combinat amb el tabac (70).

La cocaïna travessa la placenta i té efectes fetals directes que poden produir síndrome d'abstinència i repercussions post-natals a llarg termini (71). El consum de cocaïna augmenta el risc de prematuritat amb un OR de 3.38 (95% CI: 2.72 – 4.21) (72). Aquest augment també es veu influenciat per l'alta associació amb el tabac, altres drogues i entorns socioeconòmics desfavorables.

ESTRÈS, ANSIETAT I DEPRESSIÓ

L'estrès és el principal activador de l'eix HHA, i per tant, de l'activitat uterina. La seva associació amb la prematuritat depèn principalment de la durada del factor estressant, la seva intensitat i la percepció subjectiva de cada persona (73). Tant l'ansietat com l'estrès han demostrat augmentar el risc de PP amb uns ORs d'entre 1.75 i 2.73 (27).

Diversos estudis assenyalen l'associació de la síndrome depressiva en gestants amb el risc de PP (27). Els recents nascuts d'aquestes mares tenen també un major risc de manifestar

complicacions a curt i a llarg termini (74). El tractament amb antidepressius d'aquestes dones és controvertit per la seva associació a un suposat augment en la taxa de prematuritat (75). La decisió de mantenir o introduir de nou el tractament antidepressiu en gestants ha de ser individualitzada, valorant el risc / benefici en cada cas.

CONTAMINACIÓ DE L'AIRE AMBIENTAL

Múltiples estudis avalen l'associació de l'exposició de les mares a medis amb aires contaminats amb un augment del risc de PP (76,77). La millora de la qualitat de l'aire ambiental disminuiria la probabilitat de PP en successives gestacions. El manteniment de nivells alts de contaminants ambientals augmenta el risc de PP respecte la primera gestació (78).

Els estudis actuals sobre l'exposició a bisphenol-A (BPA) i d'altres bisphenols i parabens no han demostrat una consistència clara en quant a un major risc de PP (79,80).

2.4.3 FACTORS GENÈTICS

L'agregació familiar observada en pacients amb antecedent de PP així com el risc augmentat de recurrència en una mateixa dona, posen de manifest una més que probable predisposició genètica al PP. Actualment, hi ha identificats un gran nombre de gens que es podrien relacionar amb el risc augmentat de prematuritat, la majoria d'aquests presenten polimorfismes relacionats amb la modulació del sistema inflamatori. Les dades sobre aquests polimorfismes genètics però no mostren una consistència clara entre els diferents estudis existents (34).

2.4.5 FACTORS MÈDICS MATERNS

ANÈMIA

L'anèmia ferropènica representa el principal trastorn nutricional en dones gestants. El seu dèficit per sota de 9 – 10.5 mg/dl es relaciona amb un augment del risc de prematuritat i altres complicacions materno-fetals. Per aquest motiu, per sota d'aquests nivells d'hemoglobina es recomana suplementar amb sals fèrriques. Una explicació d'aquesta associació podria ser l'activació de l'eix HHA per part de la hipoxèmia que produeix l'anèmia (81). Per al diagnòstic de l'anèmia cal determinar tant els paràmetres d'hemoglobina sèrica com la ferritina. L'anèmia dilucional pròpia del segon – tercer trimestre no augmenta el risc de prematuritat (82).

MALALTIES AUTOINMUNES

Algunes malalties autoimmunitàries com la malaltia tiroïdal autoimmune, la diabetis, malalties autoimmunes intestinals i el lupus eritematós sistèmic, entre d'altres, es relacionen amb un augment del risc de prematuritat. L'alteració en la modulació de la resposta inflamatòria que presenten aquestes pacients seria el principal desencadenant de l'activació del treball de part (83–85).

ALTRES MALALTIES CRÒNIQUES MATERNES

La hipertensió, l'asma, malalties renals, entre d'altres, poden relacionar-se amb un augment del risc de PP, sobretot pel risc de requerir una finalització precoç de la gestació per indicació materna (86).

MALALTIA PERIODONTAL

La malaltia periodontal és molt comú durant la gestació. Aquesta es relaciona amb un major risc de PP amb un OR de 1.6 (95% CI: 1.3 – 2.0) així com també amb un major risc de preeclàmpsia i

baix pes al néixer (87). De totes maneres, no existeix suficient evidència de que el tractament de la malaltia periodontal redueixi la taxa de PP (88).

BACTERIÚRIA ASSIMPTOMÀTICA

La bacteriúria asimptomàtica es dona en un 2-7% de les gestants. Aquesta és considerada un factor de risc independent de PP (89), sobretot per la seva predisposició a complicar-se en una pielonefritis. Tot i que diversos estudis determinen que el screening i el tractament de la bacteriúria asimptomàtica poden disminuir la taxa de PP, aquests són d'una evidència limitada i les recomanacions al respecte han de ser cauteloses (90,91), en canvi, sí disminueixen el risc de pielonefritis.

INFECCIONS VAGINALS

La prevalença de vaginosi bacteriana durant la gestació és de un 7 – 22%. Aquesta representa un factor de risc per a PP (92). El seu screening així com el seu tractament en gestants de baix risc és controvertit donades les discrepàncies entre estudis (93,94). En pacients d'alt risc de prematuritat (LC curta) sí es recomana el seu screening i tractament per a la prevenció del PP i de pèrdues gestacionals tardanes (95,96).

Altres infeccions vaginals relacionades amb un augment del risc de PP són les causades pels següents microorganismes: *Trichomonas vaginalis* (97), *Neisseria gonorrhoeae* (98), *Chlamydia trachomatis* (99), *Treponema pallidum* (100) i colonització per estreptococ del grup B (101).

MALÀRIA

La malària és un factor de risc per al PP doncs, no només causa una anèmia severa, sinó que també produeix un estat pro-inflamatori important (102). Aquesta malaltia també genera major risc de retràs de creixement intrauterí i òbit fetal (103). Les gestants tenen una major predisposició a contraure la malària. La OMS recomana el tractament intermitent amb

antipalúdics durant la gestació en zones endèmiques de *Plasmodium Falciparum* amb l'objectiu de reduir la taxa de complicacions (104).

ALTRES INFECCIONS SISTÈMIQUES

Altres infeccions sistèmiques com són la pneumònia o les apendicitis, entre d'altres, també incrementen el risc de PP. Aquestes produeixen una síndrome inflamatòria sistèmica que pot acabar desencadenant un PP.

Les gestants amb el VIH tenen un major risc de PP i algunes associacions d'antirretrovirals poden no millorar aquest risc associat. Amb el tractament adequat però aquest risc sí que sembla millorar (105,106).

En el cas concret de la infecció per SARS-CoV-2 no es disposa encara de suficient evidència al respecte. Les revisions realitzades fins el moment no mostren un augment significatiu de la incidència de PP i els pocs casos reportats estan relacionats amb la finalització electiva de la gestació per causa materna (107–109).

2.4.6 FACTORS OBSTÈTRICS

ANTECEDENT DE PART PREMATUR

L'antecedent d'un PP previ és un dels principals factors de risc de prematuritat, el risc de recurrència d'un PP és del 33 – 40% (figura 9) (110–112). La majoria de PP ocorren però en dones sense antecedents de prematuritat (113). El risc de PP augmenta en funció del nombre de PP previs i de l'edat gestacional en la qual es varen produir (114).

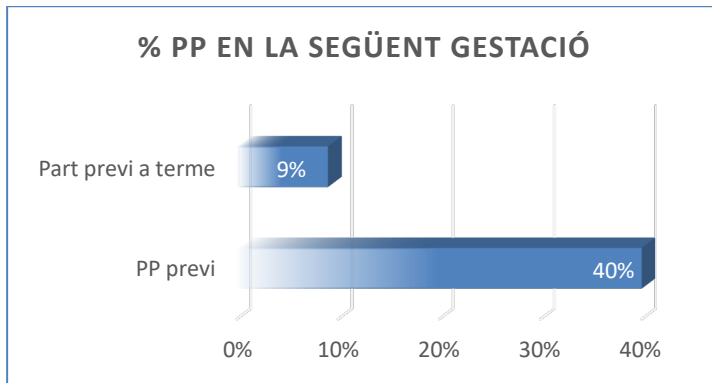


Figura 9. Risc de PP en dones amb antecedent d'un PP. Adaptació de Iams, J.D., et al. Care for women with prior preterm birth. Am J Obstet Gynecol, 2010.

ANTECEDENT D'AVORTAMENT DE PRIMER I SEGON TRIMESTRE

Les pèrdues gestacionals per sota de les 24 SA ocorren en el 15% de les gestacions, principalment abans de les 13 SA. És ben coneguda l'associació entre avortament i augment del risc de PP en la gestació següent (115). Aquest risc augmenta en funció del nombre d'avortaments previs (figura 10), amb l'antecedent d'un avortament de primer trimestre la OR és de 1.17 (95% CI: 1.14 – 1.21) i en el cas de l'antecedent de tres o més avortaments la OR és de 2.14 (95% CI: 1.93 – 2.38).

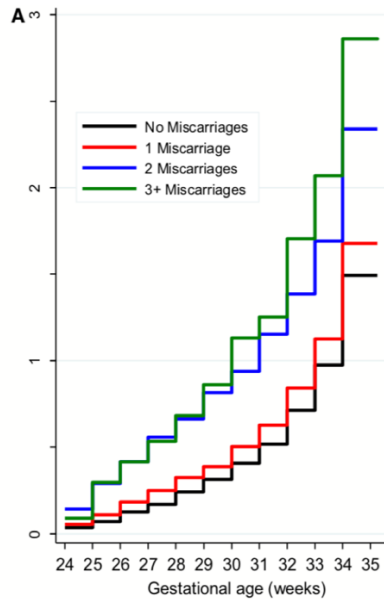


Figura 10. Incidència acumulada en el risc de tenir un primer part preterm en funció del nombre d'avortaments previs. Oliver-Williams et al. Previous miscarriage and the subsequent risk of preterm birth in Scotland: 1980-2008: a historical cohort study. BJOG, 2015.

Una de les explicacions per aquest augment del risc seria el dany produït a nivell cervical a causa de les tècniques quirúrgiques d'evacuació uterina. El tractament mèdic, cada vegada més estès entre els diferents protocols d'evacuació uterina, es relaciona amb una disminució en la força d'aquesta associació (116).

En el cas de pèrdues gestacionals de segon trimestre el risc de PP en la següent gestació és 3– 4 vegades superior a la població general (figura 11) (112,117).

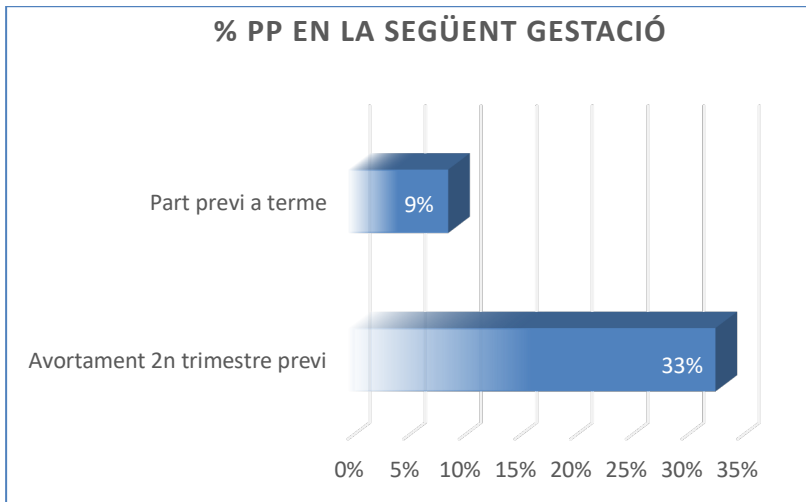


Figura 11. Risc de PP en dones amb l'antecedent d'una pèrdua gestacional en el segon trimestre.
Adaptació de Iams, J.D., et al. Care for women with prior preterm birth. Am J Obstet Gynecol, 2010.

PERÍODE INTERGENÈSIC

En el 2015 la OMS va recomanar un període intergenèsic de mínim 24 mesos per disminuir les taxes de complicacions maternes, neonatals i perinatals. Aquestes recomanacions es varen dissenyar a partir de les troballes realitzades en una revisió sistemàtica on es conclouia que un període intergenèsic inferior a 12 mesos o superior a 59 mesos suposava un augment significatiu del risc del PP amb uns ORs de 1.40 (95% CI: 1.24 – 1.58) i 1.61 (95% CI: 1.39 – 1.86) respectivament; per a un període inferior a 6 mesos la OR descrita va ser del 1.26 (95% CI: 1.18 – 1.33) (118–120). Hi ha diverses teories que recolzen aquestes troballes, una d'elles es basa en que en un període intergenèsic curt el procés inflamatori iniciat a l'anterior part encara no ha tornat al seu estat basal, i per tant, seria més fàcil de reactivar-lo; una altra teoria estaria en relació amb el dèficit nutricional que presenta la mare durant els mesos següents al part. Tot i això, els estudis sobre el període intergenèsic i la seva associació amb complicacions materno-

fetals són d'escassa consistència, fet que s'ha de tenir en compte alhora de fer recomanacions poblacionals.

INFERTILITAT PRÈVIA I TÈCNiques DE REPRODUCCIÓ ASSISTIDA

Nombrosos estudis han demostrat l'associació entre les tècniques de reproducció assistida (fecundació in vitro o inseminació artificial) i el risc de PP. En un meta-anàlisi recent s'estableix un augment de la incidència de PP per sota les 37 SA amb un OR de 1.75 (95% CI: 1.50 – 2.03) i per sota les 34 SA amb un OR de 1.78 (95% CI: 1.03 – 3.08) (121).

Els trastorns que es relacionen amb disfunció reproductiva (endometriosis, adenomiosis, síndrome d'ovari poliquístic i miomatosi) així com la infertilitat de causa desconeguda, comparteixen patrons fisio-patològics similars relacionats amb alteracions immunològiques, alteracions del sistema endocrí i alteracions vasculars. Per aquest motiu, les pacients que presenten aquestes característiques tenen una major probabilitat de tenir un PP i altres complicacions obstètriques relacionades amb la disfunció placentària (122).

GESTACIONS MÚLTIPLES

Les gestacions gemel·lars suposen entre un 1 – 3% de totes les gestacions. Aquests tipus de gestacions poden presentar un risc augmentat de complicacions materno-fetals en comparació amb les gestacions úniques, entre les que destaca l'increment del risc de prematuritat. Les gestacions gemel·lars representen el 17 – 20% de tots els PP per < 37 SA. Aproximadament, el 50% de les gestacions gemel·lars tindrà un PP (123), la majoria d'inici espontani o per RPM-P.

Un dels principals mecanismes que condicionen aquesta prematuritat és la sobre-distensió uterina. Altres factors endocrins, inflamatoris, al·lèrgics i cervicals també hi estan involucrats (124).

2.4.7 FACTORS CERVICALS I UTERINS

LONGITUD CERVICAL

La mesura de la longitud cervical (LC) és el millor paràmetre ecogràfic per a la predicció del risc de PP (125,126). El risc de tenir un PP és inversament proporcional a la longitud cervical mesurada (taula 5).

Cervical length (mm)	Delivery > 32 weeks		Delivery ≤ 32 weeks		Observed LR	Regressed LR	Risk %
	n	%	n	%			
0–10	10	0.81	8	42.11	51.92	51.51	78.2
11–20	77	6.24	3	15.79	2.53	2.66	4.0
21–30	371	30.09	2	10.53	0.35	0.71	1.1
31–40	494	40.06	5	26.32	0.66	0.48	0.7
41–50	213	17.27	1	5.26	0.30	0.42	0.6
51–60	59	4.79	0	0.00	—	0.24	0.4
61–70	9	0.73	0	0.00	—	0.04	0.1

Taula 5. Risc de PP en funció de la LC transvaginal a les 23 setmanes. Heath, V.C., et al. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998.

La LC depèn de variables demogràfiques com poden ser l'ètnia, el tipus de gestació (úniques o múltiples), edat materna (<20 anys), IMC baix, antecedent de PP i edat gestacional en la que es mesura. A mida que avança la gestació la mesura de la longitud cervical perd precisió en la predicció de prematuritat, ja que els valors de normalitat es dispersen (figura 12).

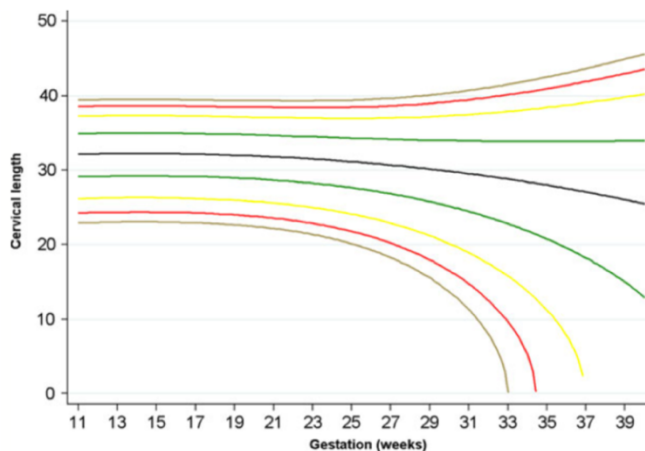


Figura 12. Evolució de la LC en funció de l'edat gestacional. En negre: LC percentil 50. En vermell: LC percentil 5 i 95. En groc: LC percentil 10 i 90. Papastefanou, I., et al. Cervical length at 11-40 weeks: unconditional and conditional longitudinal ranges. Acta Obstet Gynecol Scand, 2016.

La capacitat predictiva de la LC depèn de l'edat gestacional i de la prevalença de PP en una població determinada (127). En base a aquestes característiques, cada població pot determinar quins són els seus punts de tall més predictius. Un estudi realitzat en el nostre centre va determinar que, per a la nostra població, el percentil 5 per a gestacions úniques i gemel·lars a l'inici del segon trimestre correspon a 25 mm, i en el tercer trimestre a 15 mm per gestacions úniques i 10 mm per a les gestacions múltiples (figura 13).

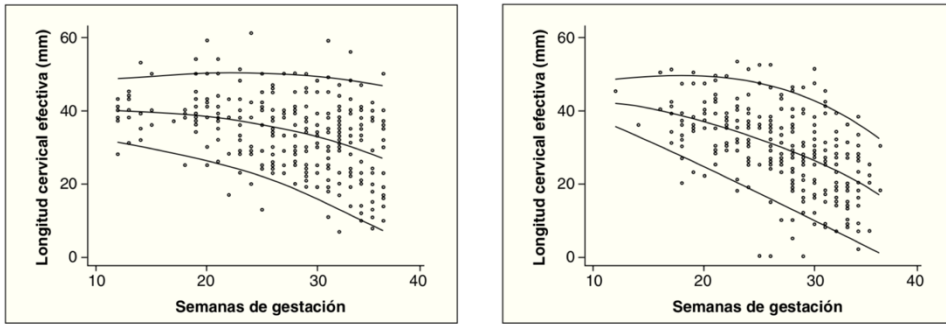


Figura 13. Corbes de normalitat de LC en gestacions úniques i gemel·lars. Taula esquerra: gestacions úniques; taula dreta: gestacions gemel·lars. Crispí, F., et al. Curvas de normalidad de la longitud cervical ecográfica según edad gestacional en población española. Prog Obstet Gynecol, 2004.

CIRURGIA CERVICAL PRÈVIA

Les cirurgies que impliquen qualsevol procediment intracervical es relacionen amb major risc de PP. En aquest grup de cirurgies destaquen els curetatges, les conitzacions i les histeroscòpies. A major nombre de procediments, major risc de prematuritat i d'edat més precoç al part (128).

L'alteració mecànica cervical que es produeix amb la manipulació del cervix i el procés inflamatori / infecció que es podria produir després de repetits tractaments serien les principals causes d'aquest augment del risc.

En el cas de les conitzacions, el risc de prematuritat s'associa a dues o més conitzacions, mida de la conització > 10 mm o tècnica de conització amb bisturí fred. Una sola conització amb assa diatèrmica no incrementa el risc de PP de manera significativa (129).

MALFORMACIÓ UTERINA

Les anomalies congènites uterines resulten de defectes en la formació dels conductes müllerians durant la vida fetal. En la població general poden estar presents en un 1 – 10% de les dones, en un 2 – 8% de les dones amb infertilitat i en un 5 – 30% de les dones amb història prèvia de pèrdues

gestacionals. Cadascuna de les diferents anomalies pot ser una causa potencial de infertilitat, pèrdua gestacional de primer o segon trimestre, prematuritat o defectes en la presentació fetal. En una de les últimes revisions sistemàtiques sobre aquestes anomalies i la seva associació amb complicacions obstètriques es reportava un major risc de pèrdues gestacionals de segon trimestre en dones amb úter arcuat, bicorn, unicorn o didelf, i un major risc de PP en dones amb úter septe o sub-septe, bicorn o unicorn (116).

Les mateixes complicacions observades en les anomalies congènites poden observar-se en el cas d'úters miomatosos i amb adenomiosis (130,131).

FACTORS CERVICALS

Les alteracions intrínseques del cèrvix poden ser de causa congènita o adquirida. Clàssicament, aquestes alteracions s'han relacionat en ser les principals responsables de la insuficiència cervical més genuïna.

Algunes connectivopaties com la malaltia d'Ehlers-Danlos o la síndrome de Marfan s'han relacionat amb un augment del risc de prematuritat en diverses series de casos (132–135).

De la mateixa manera que hi ha identificats nombrosos polimorfismes genètics que comporten l'activació de molècules implicades en vies pro-inflamatòries que poden desencadenar un part prematur, existeixen polimorfismes en gens encarregats de la síntesi del col·lagen (com per exemple COL1A1) en pacients amb diagnòstic de IC (136,137). Aquest fet explicaria l'agregació familiar que es troba en dones amb diagnòstic de IC.

Les filles de dones que durant l'embaràs van estar exposades a dietilestilbestrol (DES) presenten un major risc de patir pèrdues gestacionals de segon trimestre o PP (138), neoplàsies relacionades amb el tracte genital inferior i càncer de mama. Aquesta molècula és un estrogen sintètic que es

va receptar en dones gestants entre els anys 1940 i 1971 per a la prevenció d'avortaments de primer trimestre.

Per altra banda, tal i com ja s'ha fet esment amb anterioritat, l'antecedent de traumatismes cervicals o laceracions cervicals ocorregudes durant els processos de part previs o cirurgies uterines prèvies, com pot ser la dilatació mecànica en el cas dels curetatges, també pot contribuir a un major risc de prematuritat (139).

2.4.8 ALTRES FACTORS

FACTORS FETALS

Les alteracions en el creixement fetal i les malformacions fetals majors augmenten el risc de PP espontani i iatrogènic (110,140).

El gènere masculí sembla relacionar-se també amb un lleuger augment del risc de PP. La causa d'aquesta curiosa associació podria ser l'excés de reacció immunitària de la mare vs. els fetus masculins en un intent d'equilibrar la tolerància mare – fetus (141).

FACTORS PATERNS

No s'han identificat factors de risc associats a PP d'origen patern (142).

Predicció del risc del part prematur

3. PREDICCIÓ DEL RISC DEL PART PREMATUR

L'avaluació del risc de prematuritat realitzat a partir de les dades epidemiològiques, mèdiques i obstètriques de cada pacient té una baixa capacitat de detecció de les dones amb alt risc de PP, així com una taxa elevada de falsos positius. Amb la incorporació de la mesura de la LC la capacitat predictiva de la que disposem ha augmentat fins a assolir una sensibilitat al voltant del 70% (taula 6) (143,144).

Estimació del risc de PP < 32 SA	Taxa de detecció
Història obstètrica i antecedents	38%
LC en 2n trimestre	55%
Història + LC	69%

Taula 6. Taxa de detecció de PP <32 SA segons diferents variables amb una taxa de falsos positius del 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.

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 (3).

3.1 Ecografia cervical 2D

3.1.1 LONGITUD CERVICAL

Tal i com s'ha comentat en l'apartat de factors de risc uterins i cervicals (pàgines 65 - 67), la mesura de la longitud cervical a través de l'ecografia transvaginal entre les 16 i les 24 SA és un bon predictor del risc de PP. El risc és inversament proporcional a la mesura de la LC (126).

MESURA DE LA LONGITUD CERVICAL EN GESTANTS DE BAIX RISC

La majoria dels PP es produeixen en gestants sense factors de risc identificables segons la seva història clínica o obstètrica. Tot i això, la mesura de la LC en aquestes pacients pot ser útil per identificar aquelles amb major risc de PP. Una LC escurçada en aquestes gestants considerades de baix risc s'associa amb un increment del risc de prematuritat (145).

En alguns estudis recents s'observa com l'ús de progesterona vaginal en aquest grup de gestants redueix la incidència de PP < 34 SA en un 45% aproximadament (146–148). El pessari cervical també ha demostrat una reducció significativa del risc de PP en aquestes gestants amb LC escurçada (149). Amb potencials tractaments a l'abast, i tenint en compte la seguretat de la tècnica i la seva bona relació cost-efectivitat, molts científics recolzen la idea de la implementació del screening universal de la LC en el segon trimestre (150–152). Algunes societats científiques com l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) o la Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) recomanen, sense arribar a proposar una implementació universal, la mesura de la LC en el segon trimestre de gestació amb la finalitat de poder oferir un tractament preventiu adequat si s'escau (153). La controvèrsia sobre la implementació universal d'aquesta mesura recau en la baixa prevalença de LC curta en gestants de baix risc, que s'estima d'entre un 1 – 2% (150).

MESURA DE LA LONGITUD CERVICAL EN GESTANTS D'ALT RISC

L'antecedent d'un PP és un dels principals factors de risc de prematuritat. Si en aquest subgrup de pacients d'alt risc afegim una LC escurçada, el risc de PP augmenta. En un dels estudis prospectius realitzats al respecte es va concloure que les dones amb l'antecedent de PP i LC <25mm mesurada entre les 16 – 18 SA presentaven un RR de PP del 3.3 (95% CI: 2.1 – 5.0) (154).

En un estudi aleatoritzat es valorava la realització de mesures de LC seriades en dones amb l'antecedent de PP <34 SA i la posterior col·locació d'un cerclatge indicat per exploració ecogràfica (LC <25mm). El cerclatge cervical es va associar amb una reducció significativa del risc PP < 24 SA, PP < 37 SA i mort perinatal (155). Posteriors metaanàlisis mostren resultats similars (156,157). Per aquest motiu, es recomana el screening seriat de la LC en pacients amb gestacions úniques i PP previ < 34 SA. No hi ha suficient evidència per aquelles gestants amb PP previ entre les 34 – 37 SA.

METODOLOGIA DE MESURA DE LA LC EN SEGON TRIMESTRE

El millor abordatge per a la mesura de la LC és la via transvaginal doncs és altament reproduïble, la mesura transabdominal pot sobreestimar la longitud cervical i la via transperineal posseeix una elevada variabilitat intra i inter-observador (160). En el 2001, la Fetal Medicine Foundation va descriure la metodologia per a la mesura de la LC (figura 14) (161).

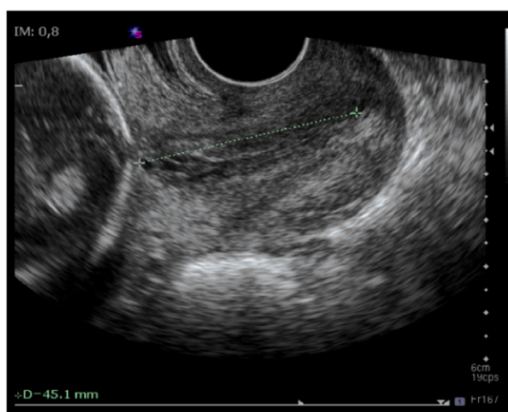


Figura 14. Mesura de la LC en el segon trimestre. Per a la correcta mesura ecogràfica de la LC via vaginal la pacient ha de tenir la bufeta buida, s'ha de col·locar en posició de litotomia i s'ha de introduir el transductor en el fòrnix vaginal anterior. Cal obtenir una imatge sagital mitja on es visualitzi el canal endocervical en la seva totalitat. La imatge ha d'ocupar el 75% de la pantalla. Els càlipers es situen sobre l'orifici cervical intern (OCI) i l'orifici cervical extern (OCE). No pressionar excessivament. Si el cèrvix és corbat la mesura es pot realitzar amb línia contínua o amb dues línies seguint la corba. L'exploració ha de tenir una durada de 3 minuts. La LC final serà la de menor longitud obtinguda. To, M.S., et al. Cervical assessment at the routine 23-week scan: standardizing techniques. Ultrasound Obstet Gynecol, 2001.

La valoració transvaginal del cèrvix ens permet no només mesurar la LC sinó també valorar altres aspectes cervicals importants que també es poden relacionar amb el risc de PP (162).

- “*Funneling*”: imatge en embut corresponent a la dilatació del OCI.
- Longitud cervical total (LCT): es defineix com la distància entre OCE i OCI, independentment de que aquest últim estigui dilatat.
- Longitud cervical efectiva (LCE): distància entre OCE i vèrtex inferior del funneling, fa referència a la porció de canal endocervical que es manté tancada i és la mesura que es té en compte en la valoració de la LC.
- “*Sludge*”: dipòsits ecogènics intraamniòtics que corresponen a detritus cel·lulars. La seva presència es pot relacionar amb major risc de PP (figura 15) (163,164).



Figura 15. Imatge ecogràfica transvaginal d'un cèrvix en segon trimestre amb presència de funneling i sludge. Saade, M.D., et al. Cervical funneling or intra-amniotic debris and preterm birth in nulliparous women with a midtrimestre cervical length less than 30mm. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018.

METODOLOGIA DE MESURA DE LA LONGITUD CERVICAL EN PACIENTS PORTADORES DE PESSARI

Si la pacient és portadora de pessari cervical la mesura de la LC és possible tenint en compte algunes consideracions (figura 16) (165).

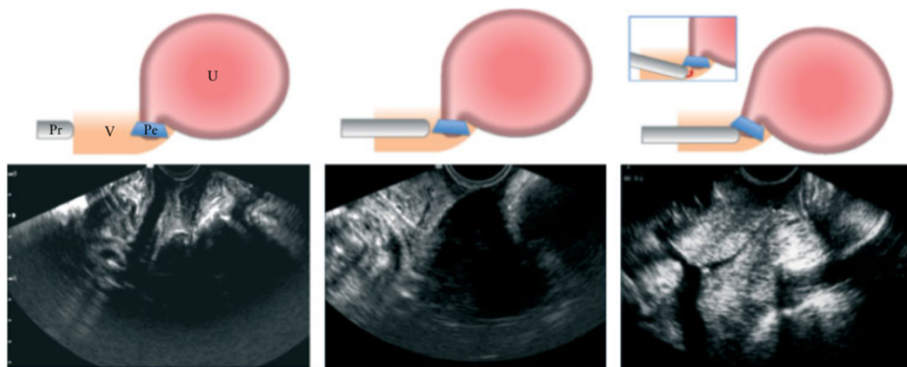


Figura 16. Mesura de la LC en pacients portadores de pessari cervical. Per a una bona visualització del canal endocervical el transductor vaginal a de dirigir-se cap a la paret vaginal posterior i introduir-se dins el pessari. Goya, M., et al. Sonographic cervical length measurement in pregnant women with a cervical pessari. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011.

En un sub-anàlisi de l'estudi PECEP s'avalua el paper de la LC ecogràfica en dones portadores de pessari cervical (149,166). Aquest estudi incloïa dos grups de pacients: grup pessari (n=192) i grup control (n=193) i es mesurava la LC abans i després de la inserció del pessari en les portadores del dispositiu. En el moment de la randomització (entre les 18 – 22 SA) la LC mitjana era de 19.0 mm i no hi havia diferències significatives entre grups. En el moment de la segona mesura la LC en les dones portadores de pessari havia augmentat 2.6 mm i en les gestants del grup control havia disminuït 3.6 mm, essent aquesta diferència estadísticament significativa ($p < 0.001$). Tot i que el grup pessari va presentar taxes inferiors de PP respecte el grup control, no es va trobar associació entre l'increment de la LC i la reducció de PP.

LONGITUD CERVICAL EN PRIMER TRIMESTRE

Les estratègies preventives a nivell obstètric tendeixen a ser cada vegada més precoces, aplicades a poder ser a partir del primer trimestre. En el cas de la mesura de la longitud cervical en el primer

trimestre l'evidència disponible és contradictòria, mentre que alguns estudis no recolzen la mesura per tenir un baix valor predictiu (167,168), d'altres suggereixen una adequada associació entre la LC en primer trimestre i el risc de PP (169–172).

Hi ha dos punts importants pendents de definir per a poder usar la mesura de la LC en el primer trimestre per a la predicció del PP: la tècnica de mesura i els punts de tall poblacionals.

La imatge ecogràfica del cèrvix en primer trimestre sovint inclou dues estructures: el canal endocervical i l'ístmè uterí, aquest conjunt s'anomena complex cervico-ístmic (figura 17). Els estudis sobre la mesura de la LC ecogràfica en primer trimestre descriuen dues tècniques: la mesura del canal endocervical (definit per l'àrea glandular que l'envolta) i la mesura de l'ístmè uterí realitzada apart (173), o bé la realització d'una sola mesura del complex cervico-uterí, si aquest és molt curvilini, amb dues traçades lineals (174). Els estudis sobre la LC de primer trimestre amb majors taxes de predicció sobre el risc de prematuritat usen només la determinació de la longitud del canal endocervical (sense l'ístmè).

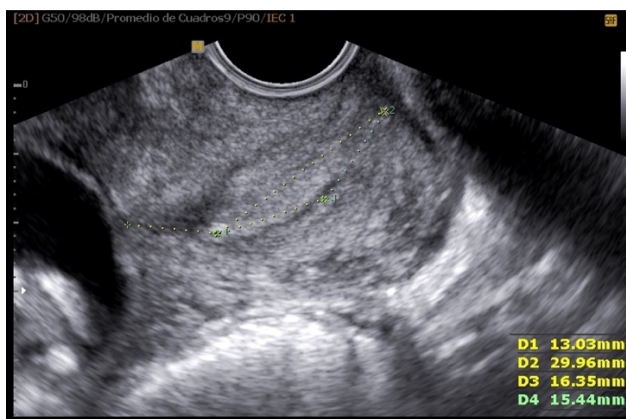


Figura 17. Imatge de la mesura de la LC ecogràfica en primer trimestre. D1: correspon a la mesura de l'ístmè; D2: correspon a la mesura del canal endocervical amb una sola traçada; D3 + D4: mesura del canal endocervical amb dues traçades. Gascón, A., et al. Intraobserver and interobserver variability in first trimester transvaginal ultrasound cervical length. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018.

En un estudi prospectiu recent es conclou que la probabilitat de tenir una LC escurçada en el segon trimestre és major en aquelles dones amb una LC escurçada en primer trimestre. La LC mitja no canvia entre les 11 i 24 SA, troballes consistents amb les d'altres estudis. En aquest estudi el límit per a determinar un major risc de PP en la LC de primer trimestre s'estableix en 25 mm. L'estudi difereix d'altres en les LC mitges de primer trimestre. Finalment, es conclou que una LC curta en primer trimestre determina un major risc de PP però que tenint en compte la baixa proporció de dones amb LC curta i risc de PP en la població general, no es recomana el screening universal de la LC en primer trimestre (173).

D'altres estudis proposen la determinació de la LC ecogràfica en primer trimestre per a la predicció de pèrdues gestacionals de segon trimestre, amb taxes de detecció properes al 64% (175).

3.1.2 ANGLE CERVICOUTERÍ ANTERIOR I POSTERIOR

L'angle cervicouterí anterior (A-UCA) és aquell format per la intersecció entre la línia que ressegueix el canal endocervical i la paret uterina anterior (figura 18).

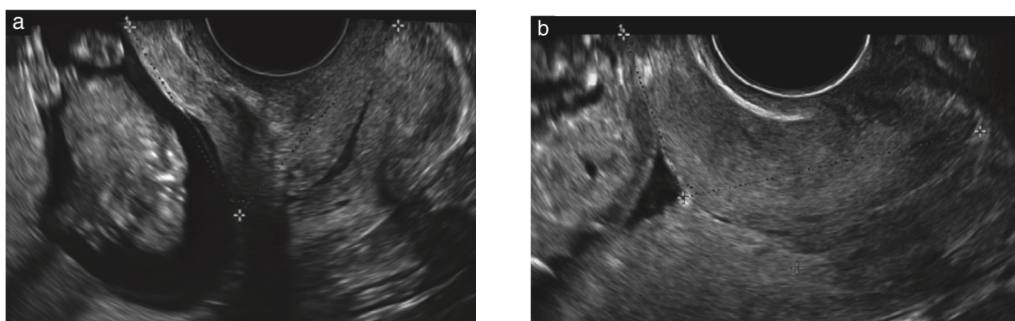


Figura 18. Mesura de l'A-UCA en primer trimestre (a) i segon trimestre (b). Anterior cervical angle as a new biophysical ultrasound marker for prediction of spontaneous preterm birth. Sochacki, N., et al. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015.

Diversos estudis publicats recentment mostren com l'A-UCA obtús es relaciona amb un major risc de PP. Les sensibilitats reportades en els diferents estudis per a la detecció de gestants amb major risc de PP < 34 SA oscil·len entre el 40% i el 81% en gestacions úniques (176–178). En un estudi publicat pel nostre grup s'observa un A-UCA mig en pacients amb PP de 105.16^º i en pacients amb parts a terme de 94.53^º, essent aquesta diferència estadísticament significativa (179). Aquests resultats són similars en altres estudis. La tècnica de mesura de l'A-UCA és fàcilment reproduïble. En l'estudi prospectiu realitzat per aquest mateix grup sobre l'A-UCA, que inclou un major nombre de gestants, conclou que la mesura de l'A-UCA no seria un bon predictor per si sol, i per tant, requeriria l'associació amb la mesura de LC i amb dades clíniques (180).

L'angle cervicouterí posterior (P-UCA) és aquell format per la intersecció de la línia que ressegueix el canal endocervical i la paret uterina posterior.

Aquest angle ha estat estudiat principalment en el context de la inducció al part, on es mostra que angles més obtusos es relacionen amb taxes més elevades de part vaginal (181).

Existeix només un estudi que valori la utilitat clínica del P-UCA. Aquest estudi pretén correlacionar la LC i el P-UCA en gestants d'entre 28 i 34 SA amb diagnòstic de RPM-P amb els dies de latència fins al part. En aquest estudi, la LC no es correlaciona amb la latència fins al part, en canvi el P-UCA sí presenta una correlació estadísticament significativa (182).

3.1.3 ÍNDEX DE CONSISTÈNCIA CERVICAL

L'índex de consistència cervical (CCI) es mesura mitjanant ecografia transvaginal a través de l'obtenció del diàmetre cervical anteroposterior en dos moments diferents: en situació basal (AP) i aplicant pressió sobre el cèrvix a través del transductor transvaginal (AP'). L'índex es calcula amb la següent fórmula: $(AP'/AP) \times 100$ (figura 19).

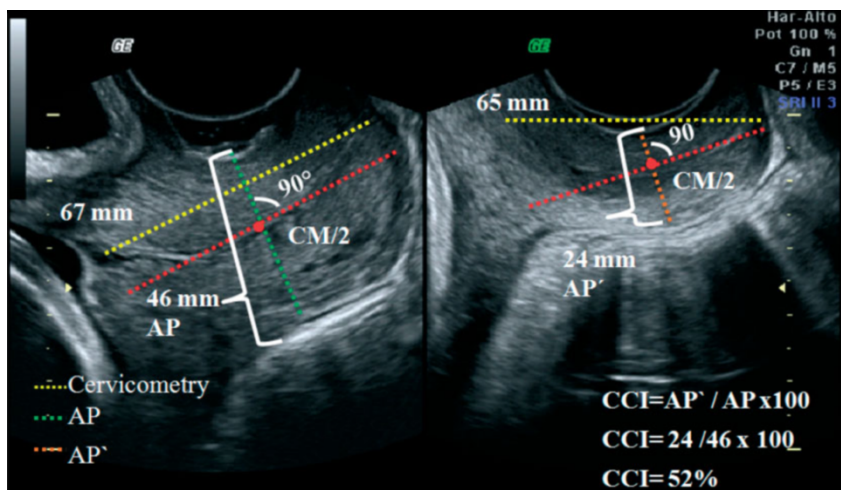


Figura 19. Mesura de l'índex de consistència cervical. Parra-Saavedra, M., et al. Prediction of preterm birth using the cervical consistency index. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011.

El CCI pretén estimar la rigidesa del cèrvix, com més compressible, menys rígid i més baix serà el CCI. El CCI és una mesura reproduïble amb una baixa variabilitat intra i inter-observador. El CCI té una relació inversament proporcional a l'edat gestacional, a menors setmanes de gestació, major consistència cervical. En el primer estudi publicat al respecte es demostra la capacitat de predicció de PP <34 SA del CCI amb una sensibilitat aproximada del 64% (183). Estudis posteriors avalen aquests resultats, conclouent que la mesura del CCI és millor predictora que la mesura de la LC (figura 20) (184,185).

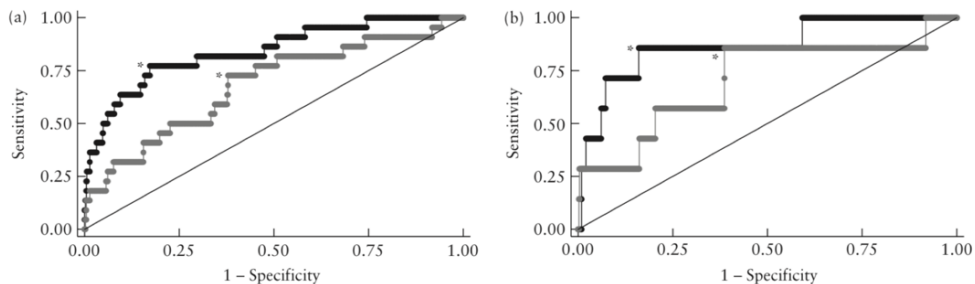


Figura 20. Curves ROC per ICC (línia fosca) i per LC (línia clara) per a la predicció del PP d'inici espontani per sota les 37 SA (a) i les 34 SA (b), en gestacions úniques de baix risc. Baños, N., et al. Mid-trimester sonographic cervical consistency index to predict spontaneous preterm birth in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018.

3.1.4 ELASTOGRAFIA CERVICAL

L'elastografia és un mètode ecogràfic en 2D que avalua l'elasticitat dels teixits. Sembla ser que aquesta tècnica aporta una informació rellevant sobre l'arquitectura cervical. Existeix algun estudi que valora l'efecte de les prostaglandines sobre el cèrvix en el moment de la inducció al part usant aquesta tècnica. Altres estudis han avaluat la consistència cervical obtinguda per elastografia en dones amb risc de PP, aquests conclouen que un cèrvix amb una baixa consistència mesurada per elastografia en el segon trimestre de gestació augmenta el risc de PP <34 SA independentment de la LC i de la història obstètrica de la dona (186,187).

3.2 Altres mètodes de detecció per la imatge

3.2.1 ECOGRAFIA CERVICAL 3D

La modificació de l'estructura cervical abans de l'inici del treball de part comporta canvis a nivell de la longitud i el volum cervical.

La mesura del volum cervical posseeix una capacitat de predicció del PP < 36 SA similar a la de la LC i la combinació dels dos paràmetres millora la taxa de predicció d'aquest. A menor volum cervical, major risc de PP (188).

En pacients amb cerclatge cervical indicat per història obstètrica o per longitud cervical ecogràfica, el volum cervical mesurat a les 20 – 24 SA és un predictor independent de PP amb un hazard ratio de 0.357 (95% CI: 0.136 – 0.941) (188). Altres estudis suggereixen que la mesura del volum del funneling en pacients portadores de cerclatge cervical podria predir la probabilitat de fracàs del cerclatge (189) .

L'únic estudi que avalua el paper del volum cervical en pacients portadores de pessari cervical conclou que aquesta mesura no és útil per a la predicció del PP (190).

L'ecografia 3D ens permet també valorar la vascularització tissular al associar la mesura dels volums 3D amb el power Doppler. Les mesures que es poden obtenir són: l'índex de vascularització (VI), que estima el nombre de vasos per un volum determinat, l'índex de flux (FI), que estima la quantitat de flux sanguini en un teixit i el índex de flux- vascularització (VFI) (191).

En el context de la gestació, els índex vasculars s'han estudiat per a la predicció de l'inici de treball de part i per a l'avaluació de la perfusió placentària en fetus amb restricció de creixement (192–194).

En gestacions a terme, el VI es troba augmentat en les pacients que presentaran un inici de part espontani abans de 48 hores. En gestants amb LC curta abans de les 35 SA, els nivells de VI i VFI es troben augmentats en cas de presentar dinàmica uterina (195).

3.2.2 RESSONÀNCIA MAGNÈTICA

L'exploració del cèrvix uterí amb ressonància magnètica nuclear (RMN) permet estimar el contingut de líquid extracel·lular així com els canvis secundaris a la remodelació cervical que precedeix l'inici del part. Aquests canvis es manifesten a la RMN com un augment en la intensitat de la imatge durant les setmanes prèvies al part (196).

A part de la informació obtinguda a través de la intensitat de la imatge, la RMN permet obtenir biometries del cèrvix uterí com la LC. La LC per RMN és bona predictora de PP però de poca aplicabilitat clínica (196,197).

En dones gestants portadores de cerclatge l'augment de la intensitat obtinguda per RMN permet predir el fracàs del cerclatge cervical (198).

En pacients portadores de pessari cervical hi ha un estudi que avalua l'efecte d'aquest mitjançant la RMN. L'estudi mostra diverses troballes interessants: L'A-UCA es modifica després de la col·locació del pessari, esdevenint més agut (figura 21), en aquelles pacients amb un PP < 34 SA l'angle no canvia de manera significativa, el pessari cervical comporta l'aparició d'edema cervical (figura 22), i finalment, la taxa de inserció fallida del pessari pot ser rellevant (15%) requerint d'una recol·locació correcta d'aquest durant els controls gestacionals (199).

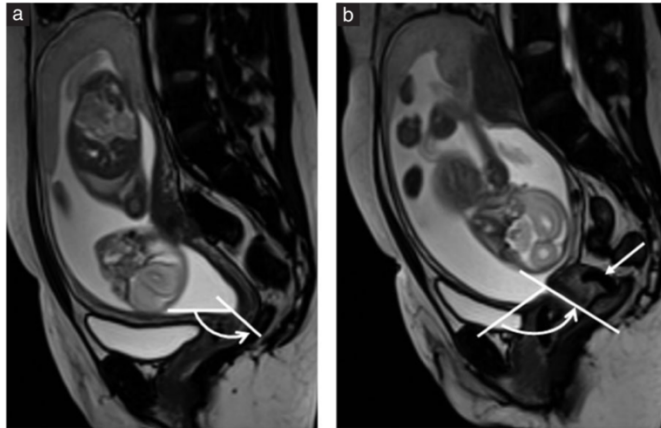


Figura 21. A-UCA en imatge T2-RMN abans (a) i després (b) de la inserció del pessari cervical a les 23 SA. Cannie, M.M., et al. Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013.

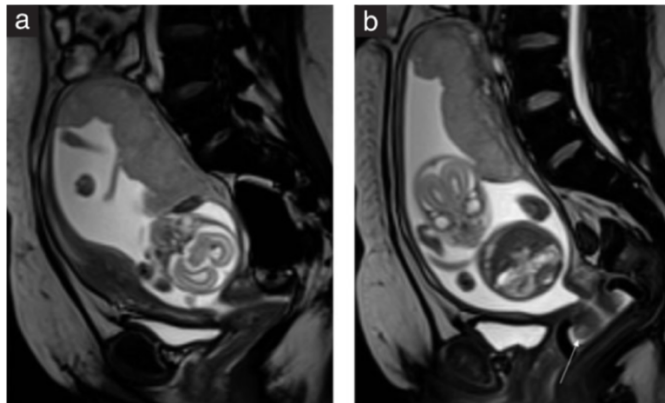


Figura 22. Edema cervical en imatge T2-RMN abans (a) i després (b) de la inserció del pessari cervical a les 19 SA. Cannie, M.M., et al. Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013.

3.3 Biomarcadors

3.3.1 FIBRONECTINA FETAL

La fibronectina fetal (fFN) és una glicoproteïna produïda pels amniòcits i el sincitiotroblast que uneix les membranes coriòniques a la decídua materna. Participa en la implantació del blastocist a l'endometri i en el procés de placentació en el primer i segon trimestre de gestació. És habitual trobar-la en els fluids cervico-vaginals abans de les 22 SA, i posteriorment, al voltant de les 37 SA quan s'inicia l'activació del procés de treball de part (200).

La presència de fFN en els fluids cervico-vaginals entre les 22 i les 37 SA indica major risc de prematuritat (201). Tot i això, la predicció del PP és més acurada en pacients simptomàtiques, doncs l'alliberació de fFN augmenta com a conseqüència de la separació de la interfase corio-decidual secundària a l'estímul mecànic de les contraccions uterines. El principal punt fort de la fFN és el seu elevat valor predictiu negatiu (VPN), un resultat negatiu en pacients simptomàtiques descarta el part en els següents 7 – 10 dies (202). Tot i això, per a pacients simptomàtiques, la LC segueix sent millor eina predictiva (203).

En pacients asimptomàtiques la capacitat predictiva de la fFN és similar a la de la LC i l'associació de les dues tècniques no millora la capacitat predictiva (204–206).

3.3.2 ALTRES BIOMARCADORS I EXOSOMES

BIOMARCADORS EN FLUX CERVICO-VAGINAL

La proteïna pHIGBP-1 és una proteïna decidual que apareix en el flux cervical quan es produeix la disrupció de la interfase corio-decidual a causa de les contraccions uterines. Diversos estudis avalen la seva capacitat predictiva per a PP en les següents 48 hores de realitzar el test, però perd força més enllà d'aquest període (207).

La macroglubulina-1 PAMG-1 es troba en altes concentracions en líquid amniòtic. La seva presència en els fluids cervico-vaginals es relaciona amb una elevada probabilitat de tenir un PP en els següents 7 dies. Donat el seu elevat VPP, en dones amb gestació única simptomàtiques, la PAMG-1 és millor predictor de PP en comparació amb la fFN, la pHGFBP-1 i la LC (taula 7) (208–210).

L'increment dels nivells de les citoquines IL-6 i IL-8 en els fluids cervico-vaginals s'associa a una major probabilitat de PP en els següents 7 dies, sobretot si s'associa a la mesura de la LC. El seu ús en la pràctica clínica però es veu limitat per la seva baixa sensibilitat (211).

	S	E	VPP	VPN	LR +	LR -
PAMG-1	0.76	0.97	0.76 (0.69 – 0.84)	0.97 (0.94 – 0.99)	22.51 (15.09 – 33.60)	0.24 (0.12 – 0.48)
fFN	0.58	0.84	0.34 (0.29 – 0.39)	0.93 (0.92 – 0.95)	3.63 (2.93 – 4.50)	0.50 (0.39 – 0.64)
pHGFBP-1	0.93	0.76	0.35 (0.31 – 0.40)	0.99 (0.98 – 0.99)	3.80 (3.11 – 4.66)	0.09 (0.05 – 0.16)

Taula 7. Comparativa dels valors predictors per a PP entre els tests de biomarcadors: PAMG-1 (Partosure®), test fFN i pHGFBP-1 (Actim®Partus). S: sensibilitat; E: especificitat; VPP: valor predictiu positiu; VPN: valor predictiu negatiu; LR +: likelihood ratio positiu; LR -: likelihood ratio negatiu; tots ells amb un 95% CI. Melchor, J.C., et al. 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.

EXOSOMES

Els exosomes són vesícules bioactives d'entre 30 i 150nm que s'originen a qualsevol tipus de cèl·lula i que contenen proteïnes, lípids i àcids nucleics (DNA i diferents tipus de RNA). Aquests participen en la transmissió d'informació entre cèl·lules, i per tant, també entre les cèl·lules maternes i fetals. Ofereixen informació sobre l'estat de la cèl·lula que els produeix (212).

Els exosomes embrionaris poden ser captats per les cèl·lules del sistema immunològic o vascular matern modulant així la fisiologia materna o adaptar-la als canvis gestacionals (figura 23). La presència d'exosomes en sang materna s'ha demostrat en gestacions normoevolutives i patològiques (213).

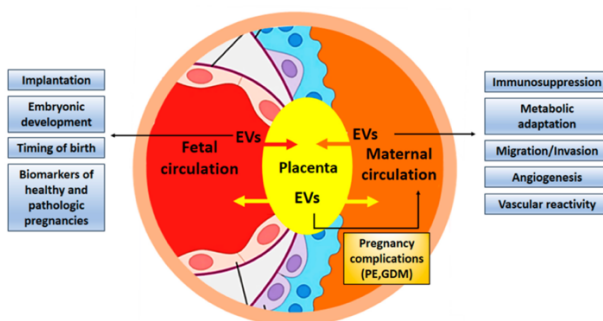


Figura 23. Els exosomes contribueixen a la comunicació materno-fetal. Els exosomes s'intercanvien entre els teixits materno-fetals per a adaptar l'organisme matern a l'estat de gestació i facilitar la implantació i el desenvolupament embrionari. Els exosomes poden relacionar-se amb determinades complicacions gestacionals com són la prematuritat, la preeclàmpsia o la diabetis gestacional. Czernek, L., et al. Exosomes as messengers between mother and fetus in pregnancy. *Int J Mol Sci*, 2020.

La presència en la circulació materna de determinats clústers d'exosomes s'ha relacionat amb un augment del risc de PP (214,215). L'avantatge dels exosomes rau en la seva capacitat de predicció del PP < 34 SA des del primer trimestre de gestació (216).

Prevençió del part prematur

4. PREVENCIÓ DEL PART PREMATUR

4.1 Prevenció primària

La 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 són l'edat, l'índex de massa corporal, la raça o l'antecedent de part prematur), 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 de forma precoç, condiona que la prevenció primària tingui un impacte reduït en la reducció de la prematuritat (9,217).

Estratègies efectives en la prevenció primària del PP
Evitar període intergenèsic < 6 mesos
Evitar tabaquisme durant la gestació i facilitar la deshabitució tabàquica en dones amb desig genèsic
Evitar gestacions múltiples en les tècniques de reproducció assistida
Evitar situacions extremadament estressants psicològica i/o físicament

Taula 8. Estratègies efectives en la prevenció primària de la prematuritat.

4.2 Prevenció secundària

La prevenció secundària consisteix en la detecció precoç d'una situació patològica i asimptomàtica existent en una persona que comporta un augment del risc envers la seva salut si no es tracta correctament. En el context del PP, ens referim a les següents condicions:

Condicions que poden augmentar el risc de PP
Marcadors ecogràfics de risc de part prematur (LC curta, UCA obtusos, ICC reduït)
Marcadors bioquímics de part prematur (fFN, PAMG-1, phIGBP-1, exosomes)
Bacteriúria asimptomàtica
Malaltia periodontal
Vaginosi bacteriana

Taula 9. Condicions patològiques sobre les quals podem actuar amb les estratègies de prevenció secundària del PP.

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

Tal i com s'ha comentat amb anterioritat (pàgina 58), diversos estudis determinen que el screening i el tractament de la bacteriúria asimptomàtica poden disminuir la taxa de PP, aquests però són d'una evidència limitada i les recomanacions al respecte han de ser cauteloses (90,91).

4.2.2 MALALTIA PERIODONTAL

En l'última revisió Cochrane realitzada al respecte no s'exposa un consens sobre el tractament adequat de la malaltia periodontal. Tampoc es troba prou evidència que recolzi el tractament d'aquesta per a la reducció en la taxa de PP (88).

4.2.3 VAGINOSI BACTERIANA

En pacients amb alt risc de prematuritat (LC curta) sí es recomana el screening i tractament de la vaginosis bacteriana (95,96).

4.2.4 CERCLATGE CERVICAL

Actualment el cerclatge cervical representa el tractament convencional de la insuficiència cervical. L'eficàcia del cerclatge, així com la seva seguretat, són controvertides. En l'última revisió Cochrane, realitzada en el 2017, es conclou que el cerclatge cervical redueix la taxa de PP < 34 SA amb un RR 0.77 (95% CI: 0.66 – 0.89) sense observar-se una reducció significativa en el risc de mort perinatal ni de la morbiditat neonatal, RR 0.82 (95% CI: 0.65 – 1.04) i RR 0.80 respectivament (95% CI: 0.55 – 1.18) (218).

El principal objectiu del cerclatge cervical és reforçar de manera mecànica l'OCI i, secundàriament, allargar la longitud del canal endocervical per prevenir el prolapse de les membranes i la conseqüent pèrdua gestacional. Alhora aquest tancament mecànic ajuda al manteniment adequat del medi endocervical, prevenint l'ascens de microorganismes dins la cavitat amniòtica (219).

Hi ha dues tècniques quirúrgiques descrites per a la col·locació del cerclatge cervical, la descrita per Shirodkar en el 1955 i la descrita per McDonald en el 1957, ambdues requereixen d'analgèsia

regional. No hi ha diferències entre elles en quant a la seva efectivitat (220). El tipus de sutura emprat per a la realització del cerclatge tampoc sembla ser decisiu en els resultats obstètrics observats (221). L'adequada posició del cerclatge respecte l'OCE sí és un aspecte rellevant que es relaciona amb l'èxit del dispositiu, el risc de PP < 37 SA en un cerclatge col·locat a 10 mm o menys de l'OCE és major que si aquest està col·locat a més de 10 mm (RR 2.37, 95% CI 1.45 – 3.85) (222).

S'ha avaluat també l'efecte d'afegir una sutura (continua o amb punts solts) que oclouï el OCE després de la col·locació del cerclatge. No s'han trobat diferències estadísticament significatives pel que fa a les taxes de prematuritat entre les dones a qui se'ls hi afegia aquest procediment i a les que no (223).

Els cerclatges s'insereixen habitualment via vaginal. En aquelles dones amb un clar diagnòstic de IC en les que els cerclatges vaginals previs han fallat o bé el cèrvix està molt danyat es pot valorar la inserció d'un cerclatge abdominal col·locat via laparoscòpica prèviament a la gestació (224).

Existeixen diferents situacions clíniques en les que el cerclatge està indicat:

CERCLATGE INDICAT PER HISTÒRIA OBSTÈTRICA

Es recomana la col·locació d'un cerclatge cervical entre les 12 i 14 SA en aquelles dones amb història prèvia de 3 o més pèrdues gestacionals en el segon trimestre o parts preterme, 2 o més si són consecutives (6,225,226).

Les dones amb factors de risc per IC però sense els antecedents obstètrics descrits tenen major risc de LC curta i pèrdua gestacional tardana o PP. En aquestes dones es recomana la monitorització de la LC entre les 16 i les 24 SA (153,227–229).

En les dones amb antecedent de cerclatge en una gestació anterior que no compleixen els criteris esmentats un nou cerclatge no estaria indicat. En aquests casos es recomana realitzar controls

de LC. La prolongació de la gestació després de la col·locació d'un cerclatge no és un criteri diagnòstic de IC. Aproximadament, el 60% de les dones amb història suggestiva de IC tenen una LC per sobre els 25 mm, i per tant, una baixa taxa de recurrència (10%) de la pèrdua gestacional o PP (225).

CERCLATGE INDICAT PER ECOGRAFIA

La majoria de dones amb sospita de IC no compleixen els criteris detallats en l'anterior apartat.

El cerclatge ha demostrat reduir la taxa de prematuritat en aquelles dones amb 1 o més antecedents de pèrdua gestacional tardana o PP <34 SA que presenten una LC igual o inferior a 25 mm (157).

En dones amb LC curta sense antecedents de prematuritat o pèrdues gestacionals de segon trimestre el cerclatge no ha demostrat millorar el pronòstic de la gestació (230,231).

CERCLATGE INDICAT PER EXPLORACIÓ FÍSICA O CERCLATGE D'EMERGÈNCIA

La decisió de col·locar un cerclatge d'emergència en una dona amb dilatació cervical o exposició de membranes a vagina s'ha de individualitzar en funció de l'edat gestacional i el grau de dilatació. En aquest context clínic és important descartar la presència de infecció intraamniòtica, treball de part establert, ruptura prematura de membranes o metrorràgia. El cerclatge cervical d'emergència ha demostrat prolongar les setmanes de gestació al part així com disminuir la morbi-mortalitat neonatal en comparació amb la conducta expectant (232–234).

Efectes secundaris materns i complicacions obstètriques del cerclatge cervical

El cerclatge cervical és una eina invasiva. Aprendre a realitzar un cerclatge correctament i amb seguretat en totes les situacions clíniques en les que es requereixi no és fàcil. El camp quirúrgic

és limitat i sovint l'exposició de les membranes a través del OCE complica la seva col·locació, per tant, l'habilitat i l'experiència quirúrgica en la seva inserció per part del clínic són fonamentals. En aquest sentit, la manipulació quirúrgica del cervix no està exempta de riscos, aquesta pot produir contraccions uterines, metrorràgia, infecció intraamniòtica secundària, RPM-P i pèrdua gestacional. Aproximadament, en l'1% dels casos es produeixen laceracions cervicals i dificultat en l'extracció del dispositiu (235). En l'última revisió Cochrane del 2017 s'avaluen els efectes secundaris i complicacions obstètriques produïdes pel cerclatge cervical en comparació amb grups control de dones sense cerclatge. La comparativa entre estudis és difícil de valorar per l'elevada heterogeneïtat entre ells. El cerclatge cervical estaria relacionat amb una major taxa de cesàries i pirèxia materna en comparació amb els grups controls (taula 10) (218).

	RR (95% CI)
Cesària	1.19 (1.01 – 1.48)
Efectes secundaris materns (augment del flux vaginal, metrorràgia o pirèxia)	2.25 (0.89 – 5.69)
Pirèxia materna	2.25 (0.89 – 5.69)
APP	1.28 (0.80 – 2.05)
RPM-P	0.96 (0.62 – 1.48)
Corioamnionitis	0.84 (0.26 – 2.72)

Taula 10. RR dels efectes secundaris materns i complicacions obstètriques associats al cerclatge cervical en comparació amb grups control de dones gestants sense cerclatge. Alfirevic, Z., et al. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. Cochrane Database Syst Rev, 2017.

4.2.5 PESSARI CERVICAL

El mecanisme pel qual el pessari cervical actua enfront la prevenció de la prematuritat és encara desconegut. El cèrvix està alineat amb la vagina de manera que la totalitat del pes de l'úter recau sobre aquesta. Una de les propostes sobre el mecanisme d'acció del pessari consisteix en la modificació que realitza aquest dispositiu sobre l'angle cervico-uterí, disminuint l'excessiva pressió de l'úter sobre el cèrvix (236). Un altre mecanisme postulat és aquell que defèn que l'allargament i l'edema de l'estroma cervical produït pel pessari condueix a un millor aïllament de la cavitat uterina i que la compressió realitzada sobre el canal endocervical manté el medi endocervical adequat, actuant de barrera immunològica entre les membranes ovulars i els microorganismes vaginals.

El primer article on consta l'ús del pessari cervical per a la prevenció del PP en dones amb història de laceració cervical, IC o úter didelf va ser escrit per Cross et al. en el 1959 tal i com es descriu en un article més recent (236).

Posteriorment, diverses series de casos controls mostraven resultats esperançadors en la mateixa línia investigadora.

En el 2003, la Dra. Arabin va publicar el primer estudi prospectiu de casos controls que valorava l'efecte del pessari en gestacions úniques i gemel·lars amb LC curta. En ambdós grups es va observar una reducció significativa en la taxa de prematuritat (237).

El PECEP Study, publicat en el 2012 pel nostre grup de l'Hospital Vall d'Hebrón, és el primer assaig clínic aleatoritzat que valora l'ús del pessari en gestacions úniques, asimptomàtiques i amb LC curta. L'estudi incloïa 385 dones gestants amb LC igual o inferior a 25 mm (mesurada entre les 20-23 SA) aleatoritzades a grup pessari o grup control. El 89% d'aquestes dones no tenia història prèvia de PP i cap va rebre tractament amb progesterona o cerclatge cervical. En el grup pessari

es va observar una reducció en la taxa de prematuritat per sota les 34 SA del 75% (6 vs. 27%, OR 0.18, 95% CI: 0.08 – 0.37) (figura 24) (149).

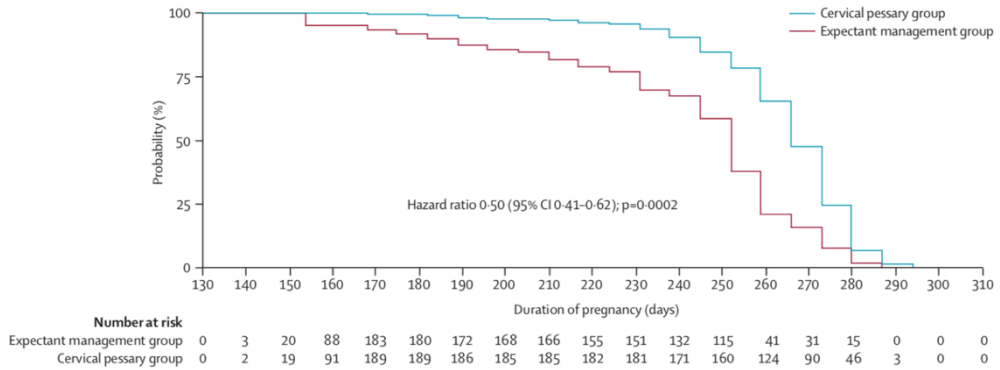


Figura 24. Corba de Kaplan-Meier: probabilitat de continuació de la gestació sense que es produeixi el part, en grup pessari i grup control. Goya, M., et al. Cervical pessary in pregnant women with short cervix (PECEP): a open-label, randomised controlled trial. Lancet, 2012.

Posteriorment s'han realitzat d'altres estudis aleatoritzats en gestacions úniques, asimptomàtiques i LC curta amb resultats diversos (taula 11).

	Goya 2012	Hui 2013	Nicolaides 2016	Saccone 2017	Dugoff 2018
Mida mostral	380	108	932	300	122
SA randomització	20.0-23.6	20.0-24.6	20.0-24.6	18.0-23+6	18.0-23.6
Criteris de inclusió	Gestació única + LC =<25mm	Gestació única + LC <25mm	Gestació única + LC =<25mm	Gestació única + LC =<25mm	Gestació única + LC =<25mm
Pessari	Arabin	Arabin	Arabin	Arabin	Bioteque
Taxa PP	26.8%	5.5%	10.7%	15.3%	25.9%
LC mitja	19mm	20.5mm	20mm	12mm	16.2mm
PP previ	11.1%-10.5%	5.7%-10.9%	15.1%-18%	0	0
Ús de PGT	0/190 vs. 0/190	0/53 vs. 0/55	177/465 vs. 182/467	133/150 vs. 125/150	28/60 vs. 34/60
Entrenament del personal	Sí	No	No	Sí	Sí
RR PP <34 SA	0.24 (95% CI: 0.13-0.43)	1.73 (95% CI: 0.43-6.88)	1.14 (95% CI: 0.80-1.61)	0.48 (95% CI: 0.24-0.95)	1.14 (95% CI: 0.67-1.94)
OR / RR morbiditat neonatal	OR 0.14 (95% CI: 0.04 – 0.39)	No especificada en termes globals	OR 1.18 (95% CI: 0.69 – 2.03)	RR 0.46 (95% CI: 0.29 – 0.72)	RR 1.16 (95% CI: 0.54 – 2.47)
OR / RR mort perinatal	0	RR 1.02 (95% CI: 0.98 – 1.06)	OR 1.38 (95% CI: 0.63 – 3.04)	RR 0.50 (95% CI: 0.09 – 2.69)	RR 0.48 (95% CI: 0.13 – 1.84)

Taula 11. Estudis aleatoritzats que avaluen l'efecte del pessari en la prevenció de la prematuritat en gestacions úniques, asimptomàtiques i LC curta. Comparació: grup pessari vs. grup control.

Les diferències principals entre els diferents estudis rau en les diferents taxes de prematuritat de les poblacions estudiades, l'ús concomitant de PGT i l'entrenament del personal que realitza el seguiment (238,239).

El primer estudi publicat després del PECEP en el 2013 es va aturar de manera prematura per presentar una taxa de prematuritat inferior a la que havien considerat al realitzar el disseny de l'estudi. Per aquest motiu no es varen trobar diferències estadísticament significatives entre el grup pessari i el grup control respecte a les taxes de prematuritat o resultats perinatals (240).

El major estudi aleatoritzat realitzat sobre l'ús del pessari en gestacions úniques, asimptomàtiques i LC curta el va realitzar la Fetal Medicine Foundation (FMF) en el 2016. Aquest, amb un total de 932 pacients incloses, no va objectivar una reducció en la taxa de PP ni millora dels resultats perinatals. Les principals diferències respecte el PECEP són: l'ús de PGT vaginal en gairebé el 50% de les pacients i l'elevada taxa de retirada del pessari abans de les 34 SA. L'estudi detalla una taxa de retirada precoç del pessari del 24.5%, d'aquest total de retirades el 36% fou per RPM-P, el 22% per desconfort de la pacient i un 16% per augment del flux vaginal (241). Cap d'aquests motius és una indicació de retirada del pessari si es realitza un maneig adequat. A l'estudi PECEP només un 1% de les pacients va presentar desconfort, tot i que la majoria referien augment del flux vaginal, i la taxa de retirada va ser <1%.

Posteriorment, en el 2017 i 2018, es varen publicar dos estudis aleatoritzats similars que valoraven l'efectivitat del pessari en gestacions úniques, asimptomàtiques i amb LC ≤ 25 mm. En ambdós estudis si la LC era ≤ 20 mm s'afegia PGT vaginal. En el primer assaig, on es va usar un pessari d'Arabin i es remarca l'entrenament del personal per a la realització de l'estudi, es va objectivar una reducció de la taxa de PP del 50%, així com també dels resultats perinatals adversos, essent ambdues diferències estadísticament significatives (242). El segon estudi usava

el pessari Bioteque, dissenyat per al prolapse genital lleu. El personal de l'estudi també estava familiaritzat amb l'ús i maneig del dispositiu. L'estudi es va aturar amb el 50% del reclutament sense mostrar resultats significatius en la reducció de la taxa de prematuritat o en els resultats perinatals adversos. Probablement, el tipus de pessari no fou l'adequat per l'objectiu proposat i la mida mostral insuficient (243).

Pocs estudis hi ha dissenyats per a lavaluació del pessari cervical en pacients diagnosticades prèviament de IC, els resultats d'aquests van a favor d'una reducció en la taxa de PP en les pacients portadores de pessari (244–247). La dificultat per a la creació i posterior valoració d'aquests estudis recau principalment en la no disponibilitat d'uns criteris diagnòstics ben establerts per a la identificació d'aquesta entitat.

Efectes secundaris materns i complicacions obstètriques del pessari cervical

El pessari cervical és un dispositiu que es pot col·locar i retirar a la mateixa consulta obstètrica sense produir un malestar important a la pacient. Té una corba d'aprenentatge curta que facilita molt el seu maneig. En l'última revisió dels diferents estudis publicats sobre l'ús del pessari en gestants amb LC curta la incidència d'efectes secundaris materns rellevants i complicacions obstètriques associades al pessari és molt baixa (taula 12). El principal efecte secundari observat és l'augment del flux vaginal (37.3% en les portadores de pessari vs. 18% en les no portadores). En els diferents estudis publicats no queda registrat cap cas de necrosi cervical (238,248).

	RR (95% CI)
Cesària	1.01 (0.81 – 1.25)
Augment del flux vaginal	2.15 (1.67 – 2.78)
APP	0.63 (0.50 – 0.81)
RPM-P	0.90 (0.97 – 1.42)
Corioamnionitis	1.06 (0.81 – 1.25)

Taula 12. RR dels efectes secundaris materns i complicacions obstètriques en pacients portadores de pessari cervical en comparació amb grups control de gestants no portadores de pessari. Conde-Agudelo, A., et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. AJOG, 2020.

4.2.6 PROGESTERONA

La progesterona és una hormona necessària per al manteniment de la gestació, sobretot en estadis precoços. Aporta quiescència uterina limitant la producció de prostaglandines i desactivant l'expressió dels gens associats a contraccions. Tant el part preterme com el part a terme s'associen amb una disminució en l'activitat de la progesterona.

Hi ha múltiples estudis que avaluen l'efecte de la progesterona per a la prevenció del PP. La majoria valoren els efectes de la progesterona intramuscular (17- α hidroxiprogestero caproat) o la progesterona vaginal.

Existeixen resultats controvertits sobre l'ús de la progesterona intramuscular en gestants amb antecedent de PP (sense valoració de la LC). En l'últim estudi aleatoritzat al respecte (PROLONG Study) no es troben diferències significatives en quant a la reducció de la prematuritat (249,250). En els estudis realitzats en dones amb LC curta, amb o sense antecedents de prematuritat, tampoc es troben resultats conclouents (251–253).

En canvi, la majoria d'estudis existents sobre l'ús de la progesterona vaginal en dones amb antecedent de PP i LC curta si troben un clar efecte protector d'aquesta en front la prevenció del PP, amb un RR de 0.65 (95% CI: 0.51 – 0.83), sense observar un efecte nociu a llarg termini en la salut i el desenvolupament psicomotor dels infants (146,147,254). En un meta-anàlisi publicat en el 2018 on es comparava l'efectivitat de la progesterona vaginal amb el cerclatge cervical en dones amb antecedent de PP i LC curta no es varen trobar diferències significatives entre ambdós tractaments per a la prevenció de la prematuritat (255).

4.2.7 INDIVIDUALITZACIÓ DEL TRACTAMENT PREVENTIU DEL PART PREMATUR

Si considerem el part prematur com una entitat d'etiologia multifactorial, entendrem que els diferents tractaments preventius proposats poden ser efectius o no depenent de la noxa que inicia el desenllaç del part preterme. Els estudis que ens ajudin a comprendre millor l'origen del part preterme ens obriran les portes a un millor ús de les eines de diagnòstic precoç per a poder identificar aquelles pacients amb un risc específic, i així, poder oferir un tractament preventiu individualitzat per a cadascuna d'elles. Alhora, conèixer millor el mecanisme pel qual cadascuna de les diferents eines preventives o terapèutiques actua ens facilitarà l'elecció més apropiada (taula 13).

Hi ha estudis en marxa que comparen l'efectivitat del cerclatge cervical, el pessari i la progesterona vaginal. Els resultats d'aquests possiblement ens permetin estratificar encara més aquells grups de gestants que es poden beneficiar més d'un tractament o altre (256).

Un estudi publicat en el 2019, compara l'efecte del pessari amb la PGT vaginal per a la prevenció de la prematuritat segons el tipus de part preterme previ: PP espontani amb membranes intactes vs. RPM-P. L'estudi conclou que el pessari cervical és menys efectiu en aquelles gestants amb antecedent de RPM-P (257). Probablement, la diferència fisiopatològica que caracteritza la via que condueix a un PP d'inici espontani amb membranes intactes i a una RPM-P tingui un paper decisiu en el tractament òptim de cadascuna d'aquestes entitats, i es podria tenir en compte per a l'elecció dels tractaments preventius en futures gestacions.

Un altre estudi publicat en el 2006 valorava l'efecte del cerclatge en pacients amb LC curta. Es determinava la concentració de IL-8 en el mucus endocervical en el moment de la realització de l'ecografia transvaginal. Es va observar que en les pacients portadores de cerclatge i amb nivells de IL-8 baixos la taxa de PP era inferior a la del grup control, contràriament, en les portadores de

cerclatge i amb nivells de IL-8 elevats les taxes de PP eren majors que les del grup control. L'estudi conclou que les pacients amb una activació de la via inflamatòria no es beneficiarien de la col·locació d'un cerclatge cervical (258).

CERCLATGE					
	Història	Ecografia	Expl. Física	PROGESTERONA	PESSARI
Antecedent PP	Rush RW, 1984 Lazar P, 1984 MRC/RCOG, 1993			Meis PJ, 2003 Fonseca EB, 2003 Dodd JM, 2013 Norman J, 2016	
LC curta		To MS, 2004 Berghella V, 2005	Althuisius S, 2003 Pereira I, 2007	Fonseca EB, 2007 Hassan S, 2011 Romero R, 2012 Dodd JM, 2016 Norman J, 2016 Romero R, 2016	Goya M, 2012 Hui SY, 2013 Nicolaidis KH, 2016 Saccone, 2017 Dugoff L, 2018
Antecedent + LC curta		Althuisius S, 2001 Berghella V, 2005 Alfirevik Z, 2013 Conde-Agudelo A, 2018		Alfirevik Z, 2013 Conde-Agudelo A, 2018	Alfirevik Z, 2013

Taula 13. Evidència científica actual de les diferents eines preventives per al PP en gestacions úniques asimptomàtiques. En roig, estudis que no mostren efectivitat de l'eina a estudi.

4.3 Prevenció terciària

La prevenció terciària fa referència a aquelles estratègies encaminades a reduir complicacions o evitar l'empitjorament d'una malaltia una vegada instaurada. En el cas concret de la prevenció de la prematuritat, es tracta de la prevenció del part una vegada s'ha iniciat el treball de part.

Insuficiència cervical

5. INSUFICIÈNCIA CERVICAL

5.1 Aproximació al concepte de insuficiència cervical

La taxa de la insuficiència cervical s'estima del 0.15% - 1% (5-7). Aquesta s'associa a una gran prematuritat i, consegüentment, a una important morbimortalitat neonatal.

El concepte d'insuficiència cervical engloba però múltiples incògnites que dificulten el maneig de les pacients que presenten suposadament aquest diagnòstic. En primer lloc no hi ha una definició clara ni consensuada com tampoc uns criteris diagnòstics ben establerts, desconeixem la naturalesa real d'aquesta entitat i, en conseqüència de tot plegat, el tractament clàssic de la IC presenta certes controvèrsies.

La primera descripció acreditada de la IC es remet al 1678 i la primera descripció d'un tractament per aquesta entitat es troba 300 anys després en el 1955 realitzada pel professor Shirodkar.

La descripció actual i més consensuada de la IC queda establerta com la incapacitat del cèrvix uterí per mantenir l'embaràs en absència de contraccions (6). Aquesta entitat queda limitada a gestacions úniques. Tot i que es desconeix la causa de la IC, l'alteració en l'estructura cervical sembla ser el principal pilar etiopatològic. Els diferents factors de risc que poden predisposar a una gestant a un PP s'han discutit àmpliament amb anterioritat (capítol 3). Els factors de risc amb major pes per a la IC queden exposats a la taula 14.

Principals factors de risc de la insuficiència cervical
Història obstètrica de pèrdua gestacional de segon trimestre o PP
Alteracions en l'expressió de diferents gens relacionats amb la regulació del col·lagen
Anomalies uterines
Exposició intra-úter a DES
Traumatisme cervical
Dilatació cervical mecànica en processos quirúrgics ginecològics
Conització cervical
Cèrvix curt congènit

Taula 14. Principals factors de risc de la IC.

Els criteris diagnòstics clínics de la IC són l'antecedent consecutiu de 2 o més pèrdues gestacionals de segon trimestre (entre les 16 i 28 SA) o PP <34 SA o, l'antecedent no consecutiu de 3 o més pèrdues gestacionals de segon trimestre (16 – 28 SA) o PP <34 SA (226).

Una de les principals limitacions en el diagnòstic de la IC recau en l'absència d'un mètode diagnòstic, fora del purament clínic, prou objectiu. Diversos mètodes, amb poca evidència científica sobre la seva efectivitat, s'han proposat per diagnosticar la IC en dones no gestants, la comprovació de la dilatació del cèrvix amb talles de Hegar (de 6 a 8mm) o la capacitat del cèrvix en mantenir una sonda de Foley inflada durant una exploració histerosalpingogràfica, representen alguns d'ells (259,260).

La mesura de la longitud cervical representa un mètode objectiu per a l'assessorament del risc de PP (125,126,261), cal remarcar però que només una petita proporció de les pacients amb una LC curta tindran un PP. És en aquelles pacients amb factors de risc de prematuritat on la LC té un paper més rellevant (154), principalment en aquelles amb l'antecedent d'un PP. Seguint aquesta direcció, la mesura de la LC ens ha permès estratificar una mica més aquelles dones amb un suposat diagnòstic de IC (226,262).

El aquelles dones que acudeixen a urgències sense presentar dinàmica uterina però en les quals s'objectiva una dilatació cervical major de 1.5cm amb o sense protrusió de membranes amniòtiques a vagina, l'etiologia del succés podria ser una alteració intrínseca cervical o bé una inflamació o infecció intraamniòtica. En aquests casos és molt difícil saber quin és el mecanisme inicial pel qual s'arriba a aquesta situació, si l'alteració cervical facilita l'exposició de les membranes al medi vaginal produint una inflamació o infecció intraamniòtica secundària o bé, si el procés inicial és la inflamació o infecció intraamniòtica que acaba causant la remodelació cervical prematura (219).

Amb les anteriors premisses diagnòstiques podem diferenciar tres contextos clínics en els quals identifiquem la insuficiència cervical (taula 15):

<p>Insuficiència cervical segons història clínica</p> <p>Antecedent de 2 o més pèrdues gestacionals tardanes o PP de manera consecutiva o 3 o més no consecutives</p>
<p>Insuficiència cervical segons troballes ecogràfiques</p> <p>Antecedent d'una pèrdua gestacional tardana o PP i LC igual o menor a 25mm</p>
<p>Insuficiència cervical segons exploració física</p> <p>Trobada de dilatació cervical a l'exploració física</p>

Taula 15. Classificació de les diferents formes d'expressió de la IC.

Tal i com ja hem desenvolupat amb anterioritat (pàgines 99 - 102), el cerclatge és el tractament preventiu del que disposem actualment per a reduir la taxa de prematuritat en aquestes pacients. Els resultats dels diferents estudis avalen el seu ús, tot i que es manté certa controvèrsia al respecte. L'heterogeneïtat entre estudis disminueix la força de l'evidència científica. Per altra banda, el cerclatge cervical no deixa de ser un mètode invasiu, amb els inconvenients que representa.

La progesterona vaginal i el pessari cervical són altres tractaments dels quals disposem i que es podrien oferir en dones amb antecedent de PP i LC curta. Tot i això, calen més estudis per enfortir l'evidència del seu ús en aquestes gestants amb IC. No disposem d'estudis sobre la PGT i/o el pessari cervical en dones gestants amb diagnòstic de IC per història obstètrica.

5.2 Insuficiència cervical: cap a on anem?

La col·laboració interdisciplinària entre experts obstetres, bioquímics, biòlegs moleculars, enginyers biomecànics i de sistemes biològics és clau per solucionar el complex dilema de la prematuritat, i per extensió, de la IC.

La identificació precoç d'aquelles gestants de risc així com poder disposar de mètodes cada vegada menys invasius són dues de les línies importants a seguir.

5.2.1 DESENGRANANT L'ETIOLOGIA

Entendre amb major precisió la fisiopatologia de la IC és fonamental per a millorar el maneig d'aquestes pacients. Poder discernir en cada cas si es tracta d'una alteració cervical intrínseca o bé hi ha altres factors associats, com la inflamació intraamniòtica, és imperatiu per a la orientació clínica i terapèutica de cada gestant. Els biomarcadors ens poden ser útils en aquest sentit.

5.2.2 ALTRES MÈTODES DIAGNÒSTICS

Actualment la mesura de la LC per ecografia transvaginal representa una de les principals eines de valoració del risc de prematuritat. A falta de mètodes més precisos, la LC curta és el millor indicador de remodelació cervical prematura. La visualització del cèrvix per ecografia transvaginal i la mesura de la LC així com d'altres paràmetres com la LCT, la LCE, l'AUC i la valoració de la presència de funneling o sludge ens donen una informació rellevant per a la completa avaluació de l'estat cervical. Probablement, les pacients diagnosticades de IC requereixen d'una interpretació molt acurada d'aquests aspectes ecogràfics, com més global sigui aquesta valoració cervical ecogràfica major informació sobre com és aquest cèrvix i com es pot comportar.

La mesura de la consistència cervical també ens pot orientar sobre el risc de prematuritat (263). En aquest sentit, el ICC ens aporta una informació valuosa al avaluar una de les principals característiques dels cèrvixs insuficients, la seva consistència disminuïda (184).

Probablement, la determinació del volum cervical a través de l'ecografia 3D o RMN també ens pugui aportar certa informació sobre les característiques cervicals d'aquestes pacients, manquen però estudis al respecte i, tenint en compte la dificultat tècnica que suposen, probablement aquests mètodes no siguin d'una aplicació pràctica en la rutina clínica diària per aquest subgrup de pacients.

Finalment, els models computeritzats que s'estan desenvolupant sobre l'estructura uterina i cervical ens podran oferir probablement en un futur la compilació de informació que es requereix pel coneixement detallat del cèrvix matern.

5.2.3 ALTRES MÈTODES TERAPÈUTICS

Comprendre amb la major precisió possible com és el cèrvix incompetent ens pot ajudar a decidir quin tractament preventiu és més eficaç en cada pacient. Més enllà del cerclatge, podrem oferir amb fermesa el mètode més apropiat, sigui la progesterona, el pessari cervical o potser d'altres que encara no contemplem.

Hipòtesi

6. HIPÒTESI

Hipòtesi 1: és factible realitzar un estudi aleatoritzat que compari l'efectivitat del pessari cervical amb el cerclatge cervical en dones amb insuficiència cervical.

Hipòtesi 2: en dones amb insuficiència cervical, el pessari cervical redueix la taxa de part prematur per sota les 37 setmanes de gestació, almenys del 34% al 27%, tal i com el cerclatge redueix aquesta taxa.

Hipòtesi 3: el pessari cervical té menor morbiditat que el cerclatge.

Hipòtesi 4: el pessari cervical té menor cost que el cerclatge cervical.

Objectius

7. OBJECTIUS

Objectiu principal:

Avaluar la factibilitat de realitzar un estudi aleatoritzat que compari l'efectivitat del pessari cervical amb el cerclatge cervical en dones amb insuficiència cervical. Pretenem observar en les dones portadores de pessari cervical una reducció de la taxa de part prematur per sota les 37 setmanes de gestació, almenys del 34% al 27%, tal i com el cerclatge redueix aquesta taxa.

Objectius secundaris:

- Assessorar la morbiditat produïda pel pessari en comparació amb el cerclatge cervical en dones amb diagnòstic de insuficiència cervical.
- Valorar l'impacte econòmic de l'ús del pessari en comparació amb l'ús del cerclatge en aquestes pacients.

Metodologia

8. METODOLOGIA

8.1 Tipologia d'estudi

L'estudi CEPEIC és un estudi pilot, multicèntric, prospectiu i aleatoritzat de cohorts.

8.2 Població d'estudi

La inclusió de pacients s'ha realitzat a la clínica de prematuritat de l'Hospital de la Vall d'Hebrón a Barcelona i en el servei d'alt risc obstètric de l'Hospital de Torrejón de Madrid entre els anys 2015 i 2020.

8.2.1 CRITERIS DE INCLUSIÓ

- Gestació única.
- Gestació entre les 12+0 – 25+6 SA.
- Dones majors de 18 anys.
- Història obstètrica de 2 avortaments tardans i/o parts prematurs consecutius o 3 no consecutius.
- Història obstètrica de 1 o més avortaments tardans i/o parts prematurs i longitud cervical en aquesta gestació = < 25 mm.

8.2.2 CRITERIS D'EXCLUSIÓ

- Malformacions fetals majors.
- Ruptura prematura de membranes.
- Sospita de corioamnionitis.
- Treball de part preterme establert.
- Metrorràgia en el moment de realitzar el procediment.
- Placenta prèvia.
- Òbit fetal.

8.2.3 CÀLCUL DE LA MIDA MOSTRAL

Inicialment es va realitzar un càlcul de la mida mostral necessària per a realitzar un estudi aleatoritzat no pilot. Segons les diferents publicacions existents en el moment del disseny de l'assaig, en dones amb IC diagnosticada per la seva història obstètrica o bé per història i LC curta, el cerclatge redueix la seva taxa de prematuritat < 37 SA del 34 al 27% (264). Volent realitzar un estudi de no inferioritat, l'estimació de la mida mostral era de 498 pacients per a cada cohort, assumint un error tipus I del 5% i una potència del 80% (dades obtingudes amb el programari PASS 2008).

La mida mostral requerida no és assumible per un sol centre, tan sols es podria considerar una mida mostral similar en un estudi multicèntric a llarg termini. Per aquest motiu, i davant l'absència d'estudis publicats amb aquestes característiques, ens vàrem plantejar realitzar un estudi pilot aleatoritzat.

El número de pacients que requeríem per a poder realitzar l'estudi pilot el vàrem calcular a partir de l'assumpció de casos que podíem reclutar en dos anys, això suposava un total de 60 pacients, incloent 30 pacients en cada grup d'estudi (30 pacients en el grup pessari, 30 pacients en el grup cerclatge).

8.3 Disseny de l'estudi

Pacients amb indicació de cerclatge segons la seva història obstètrica

Les pacients controlades als respectius serveis d'obstetrícia dels hospitals que participen a l'estudi amb l'antecedent de 2 o més avortaments tardans i/o parts prematurs consecutius o 3 o més avortaments tardans o parts prematurs no consecutius, les quals complien tots els criteris de inclusió, eren invitades a participar a l'estudi. Se'ls informava oralment d'aquest i se'ls hi

entregava la informació dissenyada especialment per a que la pacient disposés d'un suport escrit explicatiu (annex 2). Si acceptaven participar a l'assaig havien d'aportar el seu consentiment per escrit (annex 3). Les pacients eren informades de que en qualsevol moment podien decidir deixar de participar en l'estudi sense que això modifiqués el seu maneig obstètric requerit.

Pacients amb indicació de cerclatge basada en les troballes ecogràfiques. Mesura de la longitud cervical.

Les pacients controlades als respectius serveis d'obstetrícia dels hospitals inclosos en l'estudi amb l'antecedent de 1 o més avortaments tardans o parts prematurs, se'ls hi realitzà una ecografia transvaginal d'acord amb les recomanacions de la Fetal Medicine Foundation (265), cada 15 dies des de la setmana 12 de gestació. Si durant el seu seguiment presentaven una longitud cervical igual o inferior a 25 mm abans de les 25 setmanes i 6 dies i complien tots els criteris de inclusió se les convidava a participar a l'estudi, rebent la informació oral i per escrit (annex 2). Si acceptaven participar, havien d'aportar el seu consentiment per escrit (annex 3). Les pacients eren informades de que en qualsevol moment podien decidir deixar de participar en l'estudi sense que això modifiqués el seu maneig obstètric requerit.

Exploracions complementaries

Abans de la inserció del cerclatge o pessari es realitzava a totes les pacients cultius vaginals i endocervicals. En el cas de que sorgís en ells evidència de infecció es prescrivia el tractament corresponent en cada cas i la inserció dels dispositius no es diferia.

Si les pacients presentaven infecció vaginal en les visites successives, es prescrivia el tractament requerit sense extreure cap dels dispositius.

Les dones aleatoritzades al grup cerclage necessitaven d'un hemograma i coagulació per a l'avaluació pre-anestèsica prèvia al procediment.

Si la mesura de la LC inicial era inferior a 15 mm es realitzava analítica sanguínia, amniocentesi i control de dinàmica uterina prèviament a la col·locació de qualsevol dels dos dispositius amb la finalitat de descartar infecció intraamniòtica (19,261).

Seguiment de les pacients incloses

Les pacients incloses tant en el grup pessari com en el grup cerclatge rebien el mateix seguiment a les respectives unitats especialitzades dels hospitals participants en l'estudi.

Es realitzava una primera visita als 7 dies de la inserció del pessari o del cerclatge i les següents visites eren programades quinzenalment o mensualment fins al part.

Els procediments realitzats a cada visita eren:

- Controls rutinaris prenatals (tensió arterial materna i pes matern; verificació freqüència cardíaca fetal).
- Cultius vaginal i endocervical.
- Ecografia transvaginal per avaluar la longitud cervical.

Duració del tractament preventiu

El pessari i el cerclatge cervical s'extreien a les 37 SA a la consulta d'obstetrícia. Si la seva extracció es requeria de manera prematura, les pacients es mantenien a l'estudi (tenint en compte la naturalesa de l'estudi de intenció de tractar).

Les indicacions d'extracció del cerclatge o pessari abans de les 37 SA eren: treball de part establert o corioamnionitis.

Aquelles dones gestants que presentaven dilatació cervical o bé escurçament de la longitud cervical s'hospitalitzaven per a estudi. Si la longitud era inferior a 15 mm es realitzava una amniocentesi. Una vegada es descartava que hi hagués un treball de part establert o bé una corioamnionitis, es valorava l'opció de realitzar un cerclatge d'emergència en els casos que es requeria l'extracció del pessari. En dones portadores de cerclatge es podia considerar la possibilitat d'afegir un pessari cervical.

8.3.1 GRUP PESSARI CERVICAL

A les pacients incloses en aquest grup se'ls hi entregava informació específica del pessari cervical i del seu seguiment per escrit (annex 4).

El pessari usat en el nostre estudi és el pessari d'Arabin® (ASQ 65x25x32). En el cas que es requerís es podia col·locar un pessari Arabin® específic de primer trimestre (ASQ 65x17x32) per canviar-lo, posteriorment, al ASQ 65X25X32.

Abans i després de la inserció del pessari cervical se'ls hi realitzava una ecografia transvaginal per tal de poder registrar ambdues longituds cervicals.

S'informava a les pacients que devien avisar de qualsevol simptomatologia adversa que presentessin. Així mateix, a les consultes successives se'ls hi preguntava explícitament.

8.3.2 GRUP CERCLATGE CERVICAL

A les pacients incloses en aquest grup se'ls hi entregava informació específica del cerclatge cervical i del seu seguiment per escrit (annex 5).

S'informava a les pacients que devien avisar de qualsevol simptomatologia adversa que presentessin. Així mateix, a les consultes successives se'ls hi preguntava explícitament.

Després del pertinent estudi preoperatori, es col·locava sota analgèsia regional un cerclatge cervical Mersilene® segons la tècnica Shirodkar. Si no hi havia contraindicació, se'ls prescrivia dues dosis de indometacina rectal 100mg, administrant la primera dosi 30 minuts abans de la cirurgia i la següent a les 12 hores.

Abans i després de la inserció del cerclatge cervical se'ls hi realitzava una ecografia transvaginal per tal de poder registrar ambdues longituds cervicals.

8.4 Cronologia

L'abril de 2016 es va presentar la memòria del projecte al comitè d'ètica de la Vall d'Hebrón (CEIC) 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).

8.5 Estudi estadístic

Per a poder compilar tota la informació de l'estudi CEPEIC el servei de bioinformàtica de l'Institut de Recerca del Vall Hebrón (VHIR) va dissenyar un quadern electrònic (<https://w3.icf.uab.es/nexus/html/es>) que permetia aleatoritzar les pacients 1:1 i registrar cadascuna d'elles de manera codificada. A mesura que s'anaven inclouent les pacients podíem anar registrant de manera prospectiva les seves variables sociodemogràfiques, les variables d'estudi i les variables resultat de l'estudi.

La monitorització de l'estudi la va dur a terme l'equip de monitorització d'assajos clínics del VHIR.

L'anàlisi estadístic es va realitzar amb el programa R (versió 3.6.3). El nivell de significança estadística es va establir a $p < 0.05$.

Les variables quantitatives s'expressen en mediana i rang interquartílic doncs la majoria d'elles no presenten una distribució normal. Per al seu anàlisi es va usar el test de Shapiro- Wilk. Per valorar les diferències entre grups es va utilitzar el test de Mann-Whitney-Wilcoxon.

Les variables qualitatives s'expressen amb freqüència absoluta i percentatge. Per a comparar les diferències entre els dos grups de variables categòriques es va utilitzar el test de Chi-Quadrat o test exacte de Fisher, segons criteri corresponent.

Les mesures de l'efecte per a les variables categòriques es van analitzar usant el risc relatiu (RR) amb un interval de confiança (CI) del 95%.

La relació de les mesures repetides de longitud cervical amb l'edat gestacional i el grup de intervenció (pessari o cerclatge) es va estudiar mitjançant el model lineal d'efectes mixtes (efectes fixes i efectes aleatoris).

8.5.1 VARIABLES A ESTUDI

Variables sociodemogràfiques, antecedents obstètrics i personals

- Quantitatives: Edat materna (anys), edat gestacional en el moment de la inclusió (setmanes d'amenorrea), índex de massa corporal pregestacional (Kg/m^2), número de parts a terme, número de parts prematurs, número d'avortaments de primer trimestre, número d'avortaments de segon trimestre, número d'interrupcions voluntàries de l'embaràs, número de interrupcions legals de l'embaràs, número de fills vius.
- Qualitatives: Ètnia (caucàsica, afro-americana, asiàtica, llatinoamericana), hàbit tabàquic (si/no), hàbit enòlic (si/no), consum d'altres drogues (si/no), part prematur previ (si/no), antecedent de cx curt en anteriors gestacions (si/no), antecedent de pessari en anterior gestació (si/no), antecedent de cerclatge en anterior gestació (si/no),

tipus de part previ (eutòcic, cesària, instrumentat), antecedent d'evacuació uterina quirúrgica i/o mèdica (si/no), antecedents ginecològics (conització, malformació uterina, histeroscòpies, curetatges), tipus de gestació (espontània, inseminació artificial, fecundació in vitro).

Variables gestació actual

- Variables quantitatives: setmanes i dies de gestació en el moment de la inserció del pessari/cerclatge), longitud cervical efectiva i total abans de la inserció del dispositiu preventiu (mm), longitud cervical efectiva i total després de la inserció del dispositiu preventiu (mm), temps de col·locació (minuts), presència de leucòcits a l'anàlisi prèvia a la inserció (mm^3), neutròfils (%), PCR (valor absolut), valor de la glucosa de l'amniocentesi (), escala d'avaluació del dolor (EVA) en el moment de la inserció (número absolut), ingrés requerit en el moment de la inserció (dies), ingrés hospitalari per complicació obstètrica (dies), setmanes i dies de gestació en el moment de l'extracció del pessari/cerclatge), longitud cervical efectiva abans de l'extracció del dispositiu preventiu (mm), longitud cervical efectiva després de l'extracció del dispositiu preventiu (mm), escala d'avaluació del dolor (EVA) en el moment de la inserció (número absolut).
- Variables qualitatives: hemorràgia de primer trimestre o segon trimestre (si/no), ús de progesterona vaginal o intramuscular abans de la inclusió (si/no), resultat de cultiu vaginal i/o endocervical abans de la inserció (positiu/negatiu), microorganisme present en el cultiu vaginal i/o endocervical abans de la inserció, tractament realitzat en cas de cultius positius, realització d'anàlisi prèvia a la inserció del dispositiu (si/no), realització d'amniocentesi abans de la inserció del dispositiu (si/no), resultat de l'estudi microbiològic (gram positiu, gram negatiu, cultiu positiu, cultiu negatiu), microorganisme present en l'amniocentesi abans de la inserció, presència de

polimorfonuclears (si/no), efectes secundaris de la inserció (metrorràgia, dolor, lesió òrgans veïns, RPM immediata), requeriment d'estància hospitalària (si/no, efectes secundaris produïts pel propi pessari o cerclatge (infecció vaginal, leucorrea no infecciosa, metrorràgia, necrosis cervical), microorganisme causant de la infecció vaginal, tractament realitzat en cas de infecció vaginal, complicacions obstètriques (APP, corioamnionitis, RPM, preeclàmpsia, retràs del creixement intrauterí, diabetis gestacional, òbit fetal), tipus de tocolític requerit (Atosiban®, ritrodine, indometacina, nifedipí), maduració pulmonar (no realitzada, incompleta, completa), neuroprotecció (si/no), retirada prematura del pessari o cerclatge (si/no), motiu de la retirada, efectes secundaris de la retirada del dispositiu preventiu (dolor, metrorràgia, lesió òrgans veïns, RPM immediata).

8.5.2 VARIABLES RESULTAT

Variable resultat principal

Resultat PP<37 SA (si/no).

Variables resultat secundàries quantitatives

Edat gestacional al part (SA), 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).

Variables resultat secundàries qualitatives

Resultat PP<34SA (si/no), resultat PP<28SA (si/so), tipus de part (eutòcic, instrumentat, cesària), inici del treball de part (espontani, inducció, cesària electiva), motiu de la cesària, esdeveniment advers perinatal sever (si/no), hemorràgia intraventricular (si/no), enterocolitis necrotitzant

(si/no), síndrome de distrés respiratori (si/no), displàsia broncopulmonar (si/no), retinopatia de la prematuritat (si/no), sèpsia neonatal (si/no), ingrés a UCI neonatal (si/no) i mort neonatal (si/no), viu lliure de malaltia (si/no), viu amb seqüeles (si/no).

8.6 Aspectes ètics

La memòria del projecte i el consentiment informat van ser avaluats i aprovats pel comitè d'ètica de Vall d'Hebrón (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 consentiment informat i dels fulls d'informació de l'estudi (annexos 2-5). Les gestants que van acceptar participar van signar el consentiment informat abans de realitzar qualsevol procediment. Les pacients eren informades de que podien revocar el consentiment firmat en qualsevol moment, sense que això modifiqués la conducta obstètrica a seguir.

L'ecografia transvaginal és innòcua i un procediment de rutina en el control gestacional. En les pacients portadores de pessari o cerclatge cervical la realització de l'ecografia transvaginal després de la inserció d'aquests es realitza per a comprovar la LC i la correcta col·locació del dispositiu.

Tant el cerclatge cervical com el pessari són dos tractaments avalats per les diferents societats científiques per a la prevenció de la prematuritat. En els centres que participen a l'estudi ambdós dispositius s'usen en la pràctica clínica habitual i el personal que realitza el seu maneig està altament qualificat per al seu ús.

8.7 Pressupost i finançament

El disseny, manteniment i explotació posterior de la base de dades va ser finançat amb pressupost intern del VHIR.

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.

Es contemplava la publicació dels resultats de l'estudi independentment de si eren negatius o positius.

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

Resultats

9. RESULTATS

L'estudi CEPEIC va aleatoritzar un total de 61 dones gestants amb diagnòstic de IC per història obstètrica o bé per antecedents de prematuritat i LC curta. D'aquestes 61 dones, només han finalitzat l'estudi 58. Les 3 restants han estat pèrdues de seguiment.

L'estudi es va proposar a un total de 94 dones gestants que en principi complien criteris de inclusió, això correspon a un 65% d'acceptació a participar en l'estudi.

De les 58 gestants incloses, 28 (48%) corresponen al grup cerclatge i 30 (52%) al grup pessari. La distribució de les gestants incloses segons el tipus de IC queda exposada a la taula 16.

	Cerclatge	Pessari
IC per història obstètrica	11 (19%)	4 (7%)
IC per ecografia transvaginal	17 (29%)	26 (45%)

Taula 16. Distribució de les gestants incloses segons el tipus de IC.

9.1 Característiques socio-demogràfiques

En quant a les característiques socio-demogràfiques no s'observen diferències estadísticament significatives entre el grup cerclatge i el grup pessari (taula 17).

	Cerclatge	Pessari	p
Edat materna (anys)	36 (31.75 – 37)	34 (28.3 – 37.8)	0.408
Ètnia			0.727
Caucàsica	20 (71.4%)	19 (63.3%)	
Llatinoamericana	5 (17.9%)	8 (26.7%)	
Afro-americana	2 (7.1%)	3 (10%)	
Asiàtica	1 (3.6%)	0	
IMC (Kg/m²)	25.75 (23.13 – 30)	23.5 (20.75 – 26.4)	0.087
Tabaquisme			0.447
Ex-fumadores	2 (7.1%)	0	
Consum actiu durant gestació	4 (14.3%)	6 (20%)	
Consum d'altres tòxics			
Consum ocasional d'alcohol	1 (3.6%)	0	0.491
Altres tòxics	1 (3.6%)	1 (3.3%)	1
Gestació mitjançant FIV	1 (3.6%)	1 (3.3%)	1

Taula 17. Característiques socio-demogràfiques de les gestants incloses a l'estudi.

9.2 Antecedents obstètrics i ginecològics

Si analitzem els antecedents obstètrics i ginecològics de les gestants incloses a l'estudi tampoc trobem diferències estadísticament significatives entre el grup cerclatge i el grup pessari. A les taules 18, 19, 20 i 21 es detallen les diferents característiques.

	Cerclatge	Pessari	p
Parts a terme	16 (57.1%)	10 (33.3%)	0.119
Parts preterme	13 (46.4%)	16 (53.3%)	0.793
Avortaments de 1r trimestre	10 (35.7%)	8 (26.7%)	0.645
Avortaments de 2n trimestre	12 (42.9%)	15 (50%)	0.778
Interrupcions legals de la gestació	4 (14.3%)	4 (13.3%)	1
Interrupcions voluntàries	3 (10.7%)	4 (13.3%)	1

Taula 18. Antecedent de gestacions a terme, preterme, avortaments de primer i segon trimestre, interrupcions voluntàries i legals de la gestació.

	Cerclatge	Pessari	p
Tipus de part previ			
Eutòcic	24 (85.7%)	24 (85.7%)	1
Cesària	7 (28%)	5 (17.2%)	0.535
Instrumentat	2 (8.3%)	0	0.217
Evacuació uterina			0.885
Tractament mèdic	2 (7.1%)	2 (6.7%)	
Curetatge	4 (14.3%)	7 (23.3%)	
Tractament mèdic + curetatge	3 (10.7%)	3 (10%)	

Taula 19. Tipus de part previ i metodologia de l'evacuació uterina en els casos d'avortaments de primer trimestre.

	Cerclatge	Pessari	p
Antecedent de cèrvix curt	16 (57.1%)	9 (30%)	0.063
Tractament preventiu en anteriors gestacions			0.093
Cerclatge	10 (35.7%)	4 (13.3%)	
Pessari	3 (10.7%)	3 (10%)	
Progesterona	1 (3.6%)	0	

Taula 20. Antecedent de cèrvix curt i de tractaments preventius de la prematuritat en anteriors gestacions.

	Cerclatge	Pessari	p
Conització	3 (10.7%)	2 (6.7%)	0.665
Histeroscòpia	1 (3.6%)	6 (20%)	0.104
Malformació uterina	0	1 (3.3%)	1

Taula 21. Antecedent de cirurgia uterina prèvia o malformació uterina.

9.3 Col·locació dels dispositius

La mediana d'edat gestacional en la col·locació dels dispositius no presenta diferències entre ambdós grups, sent de 16.4 SA (13.6 – 21.9) en el grup cerclatge i 19.9 SA (16.9 – 21.7) en el grup pessari ($p=0.109$). Cap de les pacients de l'estudi duien tractament concomitant amb PGT vaginal en el moment de la col·locació dels dispositius. En 5 gestants del grup cerclatge (17.9%) i en 6 gestants del grup pessari (20.7%) se'ls hi va prescriure en el primer trimestre per diferents motius, però passat aquest període es va retirar per no requerir-la més ($p=1$).

Les longituds cervicals efectives i totals mesurades abans de la col·locació del cerclatge i el pessari són menors en el grup pessari, sent aquesta diferència només estadísticament significativa en referència a la longitud cervical total ($p=0.04$). Les longituds cervicals efectives i totals mesurades després de la col·locació dels dispositius sí presenten diferències estadísticament significatives entre el grup cerclatge i el grup pessari, sent la longitud cervical efectiva major en el grup pessari, 21mm vs. 30.5mm ($p<0.001$) i la longitud cervical total major en el grup cerclatge, 40mm vs. 33.5mm ($p=0.001$).

	Cerclatge	Pessari	p
LCE pre inserció (mm)	22.5 (19 – 28.5)	20 (12 – 23)	0.057
LCT pre inserció (mm)	29 (24.25 – 37.5)	24.5 (19.25 – 30)	0.04
LCE post inserció (mm)	21 (17 – 26.5)	30.5 (27 – 35)	<0.001
LCT post inserció (mm)	40 (33.5 – 42)	33.5 (27.5 – 36)	0.001
Temps requerit (min)	40 (30 – 45)	1 (1 – 2)	<0.001

Taula 22. Longitud cervical efectiva i total abans i després de la inserció de cadascun dels dispositius. Temps de col·locació requerit per a cadascun dels procediments.

Els cultius vaginals realitzats just abans de la inserció dels dispositius van ser positius en 4 gestants del grup cerclatge (14.3%) i en 9 gestants del grup pessari (30%) ($p=0.212$). El microorganisme més freqüentment aïllat va ser el *Ureaplasma Urealyticum* junt amb la colonització per *Streptococcus Agalactiae*.

Quatre gestants del grup cerclatge (14.3%) i nou gestants del grup pessari (27.6%) varen necessitar la realització d'una amniocentesi prèviament a la col·locació dels dispositius ($p=0.365$), cap d'elles amb resultat positiu en el cultiu de líquid amniòtic.

Les diferents taxes d'efectes secundaris reportats en el moment de la col·locació del cerclatge o del pessari queden exposades a la taula 23.

	Cerclatge	Pessari	p
Dolor	3 (10.7%)	10 (33.3%)	0.059
Metrorràgia	14 (50%)	1 (3.3%)	<0.001
RPM immediata	1 (3.6%)	0	1
Lesió d'òrgans veïns	0	0	
Ingrés hospitalari	24 (85.7%)	3 (10%)	<0.001

Taula 23. Efectes secundaris en el moment de la inserció dels dispositius.

Deu gestants (33.3%) a qui se'ls hi va col·locar un pessari cervical van referir dolor durant el procediment vs. 3 (10.7%) de les gestants del grup cerclatge ($p=0.059$). La puntuació mitja de l'EVA (escala visual analògica del dolor) en el grup cerclatge va ser de 2.5 i de 4 en el grup pessari ($p=0.616$).

Observem diferències estadísticament significatives entre ambdós grups en relació a les taxes de metrorràgia i estància hospitalària.

La gran majoria de metrorràgies identificades durant la inserció varen ser de quantitat escassa, només en 2 casos (14.3%) es descriuen com moderades (i totes referents al grup cerclatge).

En 24 gestants (85.7%) del grup cerclatge es va requerir ingrés hospitalari per a la col·locació d'aquest i només 3 (10%) de les gestants del grup pessari el va necessitar, essent aquesta diferència estadísticament significativa ($p<0.001$). La mediana de dies d'estància hospitalària en el moment de la inserció és de 1 dia (1 – 1) en el grup cerclatge i de 6.5 dies (4.5 – 8.5) en el grup

pessari, essent aquesta diferència estadísticament significativa ($p=0.0008$). Les diferències entre els dos grups s'expliquen perquè per a la col·locació dels cerclatges en aquest tipus de pacients (cerclatges no emergents) es requereix habitualment unes hores d'observació per tal de descartar complicacions precoces i, si l'evolució de les pacients és bona, es pot donar l'alta a les 12 - 24 hores d'haver realitzat el procediment. El pessari, habitualment, es col·loca a la mateixa consulta d'obstetrícia, sense requeriment de ingrés ni observació posterior. Les pacients aleatoritzades a grup pessari amb necessitat de ingrés previ a la seva col·locació són gestants que durant el seu seguiment per antecedent de prematuritat van presentar una LC <15mm. Davant d'aquesta situació el nostre protocol recomana la realització d'una amniocentesi per tal de descartar infecció intraamniòtica. En els tres casos esmentats es va descartar amenaça de part immadur (API) i corioamnionitis, podent així inserir el pessari al cap d'uns dies.

9.4 Retirada dels dispositius

La mediana d'edat gestacional en la retirada dels dispositius no presenta diferències entre ambdós grups, sent de 36.6 SA (34 – 37.3) en el grup cerclatge i 36.4 SA (27.7 – 37.3) en el grup pessari ($p=0.383$).

No s'observen diferències estadísticament significatives entre les LCE d'abans i després de la retirada dels dispositius ($p=0.143$ i $p=0.673$, respectivament).

	Cerclatge	Pessari	p
LCE pre retirada (mm)	17.5 (12.12 – 20)	14 (7.5 – 20)	0.143
LCE post retirada (mm)	15 (10 – 30)	15 (9 – 27)	0.673

Taula 24. Longitud cervical efectiva abans i després de la retirada de cadascun dels dispositius.

Les diferents taxes d'efectes secundaris reportats en el moment de la retirada del cerclatge o del pessari queden exposades a la taula 25.

	Cerclatge	Pessari	p
Dolor	22 (81.5%)	14 (51.9%)	0.042
Metrorràgia	10 (38.5%)	3 (11.1%)	0.027
Lesió d'òrgans veïns	2 (7.7%)	0	0.236

Taula 25. Efectes secundaris en el moment de la retirada dels dispositius.

Observem diferències estadísticament significatives entre el grup cerclatge i el grup pessari en les taxes de dolor, 81.5% vs. 51.9% respectivament ($p=0.042$) i presència de metrorràgia, 38.5% vs. 11.1% respectivament ($p=0.027$), durant la retirada dels dispositius. La puntuació mitja de l'EVA en el grup cerclatge va ser de 6 i en el grup pessari de 5 ($p=0.077$). La majoria de metrorràgies identificades durant la retirada varen ser de quantitat escassa. Les dues lesions reportades durant la retirada del cerclatge corresponen a lesions / laceracions cervicals.

En 5 (17.9%) de les gestants incloses en el grup pessari a qui se'ls hi va retirar el dispositiu de manera precoç es va realitzar un cerclatge d'emergència, 3 d'elles van arribar al terme, 1 a les 35 SA i l'altra a les 23 SA.

9.5 Evolució de la longitud cervical efectiva durant el seguiment

La longitud cervical efectiva es va anar escurçant de manera significativa a mesura que avançava l'edat gestacional (coeficient -0.24, $p=0.004$). La longitud cervical efectiva durant el seguiment de les gestants va ser major en el grup pessari (coeficient 13.20, $p<0.001$) i l'escurçament cervical va resultar més pronunciat en el grup pessari que en el grup cerclatge (coeficient -0.33, $p=0.010$) (figura 25).

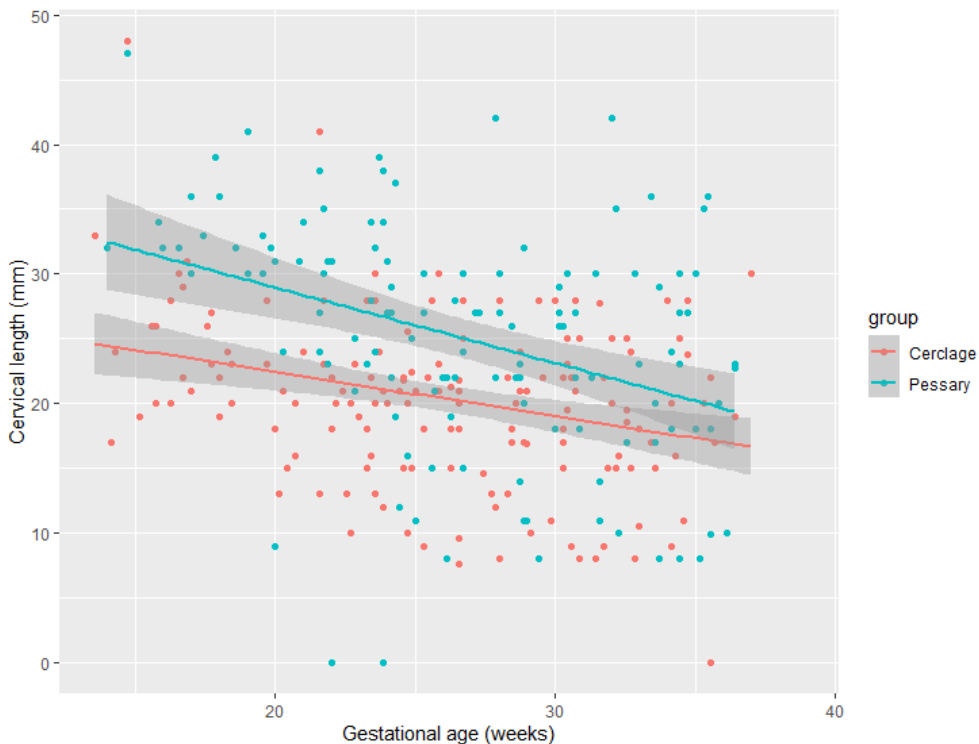


Figura 25. Distribució de les medians de les LCE en el grup pessari (blau) i en el grup cerclatge (rosa).

9.6 Resultats principals

La mediana d'edat gestacional al part en ambdós grups va ser de 38 SA ($p=0.944$), tal i com es mostra a la figura 26.

No hem observat diferències entre el grup cerclatge i el grup pessari en quan a les taxes de prematuritat < 37, 34 i 28 SA (taula 26). El RR de tenir un PP <37 SA és de 0.62 (95% CI: 0.3 – 1.29, $p=0.308$), <34 SA 0.8 (95% CI: 0.31 – 2.09, $p=0.888$) i < 28 SA 1.87 (95% CI: 0.37 – 9.41, $p=0.671$).

	Cerclatge	Pessari	RR (95% CI)	p
Part <37 SA	12 (42.9%)	8 (26.7%)	0.62 (0.3 – 1.29)	0.308
Part <34 SA	7 (25%)	6 (20%)	0.8 (0.31 – 2.09)	0.888
Part <28 SA	2 (7.1%)	4 (13.3%)	1.87 (0.37 – 9.41)	0.671

Taula 26. Taxa de PP <37 SA, 34 SA i 28 SA amb els seus corresponents RRs.

Les següents gràfiques mostren els resultats obtinguts (figures 26 i 27):

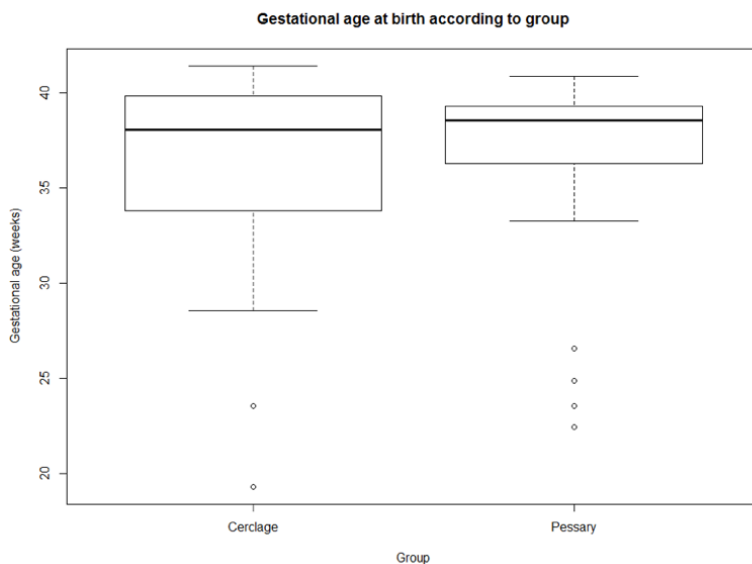


Figura 26. Diagrama de caixes on es mostren els resultats globals de l'edat gestacional al part en els dos grups d'estudi.

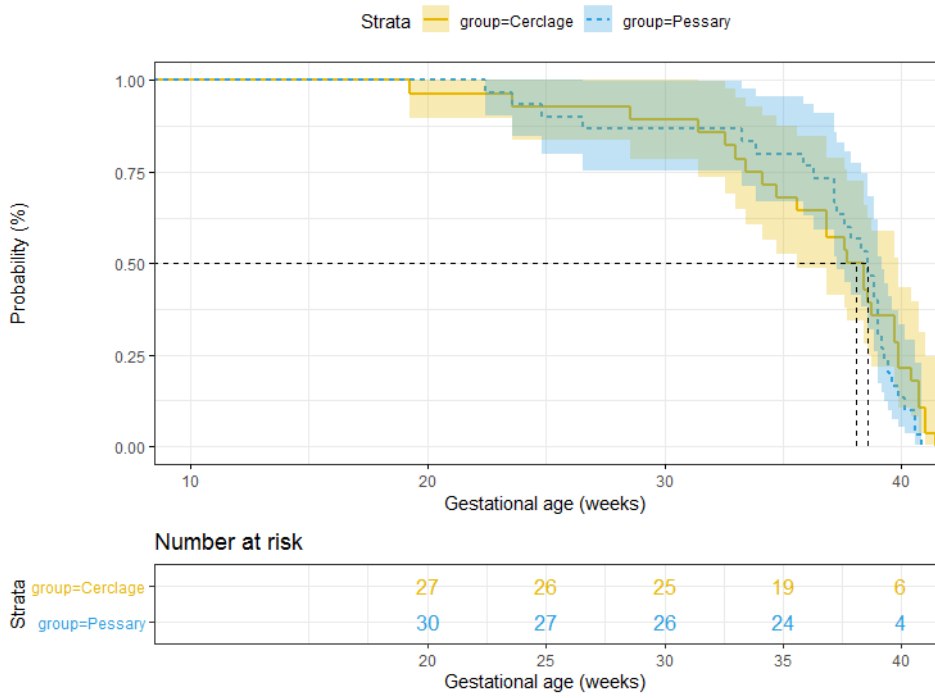


Figura 27. Corba de Kaplan-Meier on es representa la probabilitat de continuar amb la gestació en funció de l'edat gestacional en els dos grups d'estudi.

9.7 Resultats secundaris

9.7.1 TIPUS DE PART

No s'han trobat diferències estadísticament significatives entre els tipus de part ($p= 0.287$). El 67.9% de les gestants del grup cerclatge i el 63.3% de les gestants del grup pessari varen tenir un part eutòcic. La taxa de cesàries va ser de 28.6% en el grup cerclatge i del 20% en el grup pessari, la taxa de part instrumentat de 3.6% i 16.7%, respectivament.

	Cerclatge	Pessari	p
Tipus de part			0.287
Eutòcic	19 (67.9%)	19 (63.3%)	
Cesària	8 (28.6%)	6 (20%)	
Instrumentat	1 (3.6%)	5 (16.7%)	
Inici del part			0.414
Espontani	14 (50%)	20 (66.7%)	
Inducció	12 (42.9%)	8 (26.7%)	
Cesàrea electiva	2 (7.1%)	2 (6.7%)	

Taula 27. Tipus de part i mode d'inici del part.

9.7.2 COMPLICACIONS OBSTÈTRIQUES

No s'observen diferències entre ambdós grups en quant a les diferents complicacions obstètriques registrades, RR 1 (95% CI: 0.6 – 1.68, $p=1$), així com tampoc en el requeriment de tocolítics, maduració pulmonar o neuroprotecció (taula 28).

	Cerclatge	Pessari	RR (95% CI)	p
Complicacions obstètriques	14 (50%)	15 (50%)	1 (0.6 – 1.68)	1
Amenaça PP	13 (46.4%)	15 (50%)	1.07 (0.63 – 1.84)	0.993
RPM-P	2 (7.1%)	0	-	0.229
Corioamnionitis	2 (7.1%)	2 (6.7%)	0.47 (0.05 – 4.87)	0.605
Preeclampsia	0	0	-	
Retràs de creixement	0	1 (3.3%)	-	1
Requeriment tocolítics	12 (42.9%)	12 (40%)	0.93 (0.51 – 1.72)	1
Maduració pulmonar	13 (46.4%)	15 (50%)	1.08 (0.63 – 1.84)	0.993
Neuroprotecció	12 (42.9%)	15 (50%)	1.17 (0.67 – 2.04)	0.778

Taula 28. Complicacions obstètriques observades, requeriment de tocolítics, maduració pulmonar i neuroprotecció.

Tretze gestants (46.4%) del grup cerclatge i 15 (50%) del grup pessari van presentar almenys un episodi d'APP durant el seu seguiment, RR 1.07 (95% CI: 0.63 – 1.84, p=0.993). La mediana d'edat gestacional de presentació del primer episodi d'APP va ser de 28 SA (23 – 32) en el grup cerclatge i 25 SA (24 – 25.8) en el grup pessari (p=0.23). La mediana de dies de ingrés per APP va ser de 3 dies (0 – 5) en el grup cerclatge i 6 dies (1 – 10.5) en el grup pessari (p=0.315).

Dues gestants (7.1%) del grup cerclatge van presentar una RPM-P, una d'elles amb diagnòstic concomitant de corioamnionitis. Tenint en compte aquesta última, dues gestants (7.1%) del grup cerclatge van ser diagnosticades de corioamnionitis. En el grup pessari dues gestants (6.1%) van presentar diagnòstic de corioamnionitis i una gestant (3.3%) un fetus amb retràs de creixement intrauterí tipus IV.

9.7.3 RESULTATS I COMPLICACIONS PERINATALS

No observem diferències entre ambdós grups en referència al pes dels recents nascuts (RN), al test d'APGAR al minut, 5 minuts i 10 minuts de vida i en els ph de l'artèria i la vena umbilical. La mediana de pes dels recent nascuts va ser de 3040gr. (1930 – 3235) en el grup cerclatge i 3045gr. (2769 – 3216) en el grup pessari ($p=0.656$), la mediana de ph arterial va ser de 7.25 (7.18 – 7.30) en ambdós grups ($p=0.234$) i la mediana de ph venós de 7.29 (7.27 – 7.35) i de 7.32 (7.26 – 7.34), respectivament ($p=0.815$).

	Cerclatge	Pessari	p
Pes recent nascut (gr.)	3040 (1930 – 3235)	3045 (2769 – 3216)	0.656
APGAR			
1 minut	9	9	0.969
5 minuts	10	10	0.820
10 minuts	10	10	0.891
Ph arteria umbilical	7.25	7.25	0.899
Ph vena umbilical	7.29	7.32	0.815

Taula 29. Resultats perinatal.

Tampoc observem diferències en quant a les diferents complicacions perinatals registrades, RR 0.33 (95% CI: 0.04 – 3.01, $p=0.610$), així com tampoc en els dies d'estància hospitalària en els casos de ingrés a la UCI-neonatal, RR 0.38 (95% CI: 0.14 – 1.08, $p=0.066$) ni en l'estat actual dels nadons de l'estudi (taula 30).

	Cerclatge	Pessari	RR (95% CI)	p
Complicacions perinatals	3 (11.1%)	1 (3.7%)	0.33 (0.04 – 3.01)	0.610
Hemorràgia intraventricular	1 (3.6%)	0	-	0.491
Sèpsia neonatal	1 (3.6%)	0	-	0.491
Síndrome del distret respiratori	1 (3.6%)	1 (3.4%)	0.97 (0.06 – 14.7)	1
Enterocolitis necrotitzant	0	0		
Ingrés a UCI-Neonatal	10 (38.5%)	4 (14.8%)	0.38 (0.14 – 1.08)	0.066
Dies de ingrés	16 (6 – 34)	17 (11.5 – 48.5)		0.891
Estat actual del nadó				1
Vius i sans	25 (89.3%)	25 (83.3%)		
Vius amb seqüeles	1 (3.6%)	2 (6.7%)		
Defuncions	2 (7.1%)	3 (10%)		

Taula 30. Complicacions perinatals observades i estat actual del nadó.

En el grup cerclatge 10 nadons (38.5%) van requerir ingrés a UCI-Neonatal, 3 dels quals (11.1%) van presentar algun tipus de complicació perinatal. Un nadó nascut a les 23+4 SA amb sepsis neonatal en el context d'una corioamnionitis amb resultat de traspàs, una hemorràgia intraventricular de II grau en un nadó nascut a les 33 SA que resta viu sense seqüeles i un cas de síndrome del distret respiratori (SDR) en un nadó macrosòmic (4150gr.) nascut a terme a les 38+3 SA.

En el grup pessari 4 nadons (14.8%) van requerir ingrés a UCI-Neonatal, només 1 (3.7%) va presentar algun tipus de complicació perinatal (síndrome de distret respiratori en un nadó nascut a les 26+4 SA i que en l'actualitat presenta displàsia broncopulmonar).

Les defuncions reportades, 2 nadons en el grup cerclatge i 3 en el grup pessari, queden atribuïdes a l'extrema prematuritat d'aquests i a la presència de infecció intraamniòtica, excepte un cas de RCIU sever en el grup pessari. Els nadons amb seqüeles corresponen a nadons nascuts a les 26+4 SA (displàsia broncopulmonar), 28+4 SA (retràs psico-motor lleu) i 35+6 SA (cardiopatia congènita).

9.7.4 EFECTES SECUNDARIS

Trobem diferències estadísticament significatives en les taxes de leucorrea reportades, 35.7% en el grup cerclatge i 66.7% en el grup pessari ($p=0.036$). No hi ha diferències en quan a la presència de dolor a hipogastri o infeccions vaginals diagnosticades per cultiu vaginal. En el grup cerclatge els principals microorganismes aïllats van ser *Ureaplasma Urealyticum*, *Streptococcus Agalactiae*, *Escherichia Coli* i *Candida Albicans* (2 casos reportats per a cada microorganisme, 7.1%), seguits per *Gardenella Vaginalis* i *Proteus Mirabilis* (1 cas de cada, 3.6%). En el grup pessari es van reportar 3 casos de cultiu positiu per *Gardenella Vaginalis* (10%), 2 casos de *Candida Albicans* (6.7%) i un d'*Escherichia Coli* i *Streptococcus Aureus* (3.3%).

	Cerclatge	Pessari	p
Dolor	8 (28.6%)	6 (20%)	0.649
Leucorrea	10 (35.7%)	20 (66.7%)	0.036
Infecció vaginal	10 (35.7%)	7 (23.3%)	0.455

Taula 31. Efectes secundaris observats durant el seguiment de les gestants.

9.8 Subanàlisi dels resultats

Si analitzem les dades segons el tipus de IC, IC per història obstètrica o IC per antecedents de pèrdues gestacionals de segon trimestre o PP i LC curta, obtenim els següents resultats.

9.8.1 INSUFICIÈNCIA CERVICAL PER HISTÒRIA OBSTÈTRICA

En aquest subgrup tenim un total de 15 gestants, 11 (19%) incloses en el grup cerclatge i 4 (7%) en el grup pessari.

No s'observen diferències estadísticament significatives entre les característiques socio-demogràfiques i els antecedents obstètrics i ginecològics d'ambdós grups.

Tampoc hi ha diferències estadísticament significatives en quant a les taxes de prematuritat (taula 32). La mediana d'edat gestacional al part va ser de 38.4 (36.1 – 40.3) en el grup cerclatge i 38.6 (35.6 – 39.1) en el grup pessari ($p=0.239$).

	Cerclatge	Pessari	RR (95% CI)	p
Part <37 SA	3 (27.3%)	1 (25%)	0.91 (0.13 – 6.46)	1
Part <34 SA	2 (18.2%)	1 (25%)	1.36 (0.17 – 11.34)	1
Part <28 SA	0	1 (25%)	-	0.267

Taula 32. Taxa de PP <37 SA, 34 SA i 28 SA amb els seus corresponents RRs en el subgrup de IC per història obstètrica.

No s'observen diferències entre ambdós grups en quant a les diferents complicacions obstètriques registrades, RR 1.83 (95%: CI 1.07 – 3.14, $p=302$), així com tampoc en el requeriment de tocolítics, maduració pulmonar o neuroprotecció (taula 33).

	Cerclatge	Pessari	RR (95% CI)	p
Complicacions obstètriques	6 (55%)	4 (100%)	1.83 (1.07 – 3.14)	0.302
Amenaça PP	6 (55%)	4 (50%)	1.83 (1.07 – 3.14)	0.302
RPM-P	1 (9.1%)	0	-	1
Corioamnionitis	1 (9.1%)	0	-	1
Preeclampsia	0	0	-	
Retràs de creixement	0	0	-	
Requeriment tocolítics	5 (46%)	4 (100%)	2.2 (1.15 – 4.2)	0.103
Maduració pulmonar	5 (46%)	4 (100%)	2.2 (1.15 – 4.2)	0.103
Neuroprotecció	5 (46%)	4 (100%)	2.2 (1.15 – 4.2)	0.103

Taula 33. Complicacions obstètriques observades, requeriment de tocolítics, maduració pulmonar i neuroprotecció en el subgrup de gestants amb IC per història obstètrica.

Tampoc s’han trobat diferències en els resultats perinatals (pes dels nadons, test APGAR, ph d’artèria i vena umbilical) ni en les complicacions perinatals, taxa de ingrés a UCI-Neonatal i dies d’estància hospitalària (taula 34). La mediana de pes dels recent nascuts va ser de 3080gr. (2505 – 3265) en el grup cerclatge i 3070gr. (2530 – 3102.5) en el grup pessari (p=0.571), la mediana de ph arterial va ser de 7.23 (7.17 – 7.29) i de 7.32 (7.27 – 7.34), respectivament (p=0.234) i la mediana de ph venós de 7.28 (7.26 – 7.33) i de 7.30 (7.27 – 7.32), respectivament (p=0.882).

	Cerclatge	Pessari	RR (95% CI)	p
Complicacions perinatals	0	1 (25%)	-	0.267
Hemorràgia intraventricular	0	0		
Sèpsia neonatal	0	0		
Síndrome del distret respiratori	0	1 (25%)	-	0.267
Enterocolitis necrotitzant	0	0		
Ingrés a UCI-Neonatal	3 (27.3%)	1 (25%)	0.91 (0.13 – 6.46)	1
Dies de ingrés	30 (18 - 34)	80 (80 – 80)		0.416
Estat actual del nadó				0.585
Vius i sans	11 (100%)	3 (75%)		
Vius amb seqüeles	0	1 (25%)		
Defuncions	0	0		

Taula 34. Complicacions perinatals observades i estat actual del nadó en el subgrup de gestants amb IC per història obstètrica.

9.8.2 INSUFICIÈNCIA CERVICAL DETERMINADA PER ECOGRAFIA TRANSVAGINAL

En aquest subgrup tenim un total de 43 gestants, 17 (29%) incloses en el grup cerclatge i 26 (45%) en el grup pessari.

No s'observen diferències estadísticament significatives entre les característiques socio-demogràfiques i els antecedents obstètrics i ginecològics d'ambdós grups, excepte en la variable IMC, que sí presenta diferències entre els grups d'estudi, essent les medianes de 26.3 (24 – 30.9) en el grup cerclatge i de 23.45 (20.9 – 29.1) en el grup pessari ($p=0.044$).

No hi ha diferències estadísticament significatives en quant les taxes de prematuritat (taula 35). La mediana d'edat gestacional al part va ser de 36.9 (33 – 39.7) en el grup cerclatge i 38.57 (36.5 – 39.3) en el grup pessari (p=0.646).

	Cerclatge	Pessari	RR (95% CI)	p
Part <37 SA	9 (52.9%)	7 (26.9%)	0.50 (0.23 – 1.11)	0.161
Part <34 SA	5 (29.4%)	5 (19.2%)	0.65 (0.22 – 1.92)	0.687
Part <28 SA	2 (11.8%)	3 (11.5%)	0.98 (0.18 – 5.27)	1

Taula 35. Taxa de PP <37 SA, 34 SA i 28 SA amb els seus corresponents RRs en el subgrup de IC determinada per ecografia transvaginal.

No s'observen diferències entre ambdós grups en quant a les diferents complicacions obstètriques registrades, RR 0.9 (95% CI: 0.46 – 1.77, p=1), així com tampoc en el requeriment de tocolítics, maduració pulmonar o neuroprotecció (taula 36).

	Cerclatge	Pessari	RR (95% CI)	p
Complicacions obstètriques	8 (47%)	11 (42%)	0.9 (0.46 – 1.77)	1
Amenaça PP	7 (41%)	11 (42%)	1.03 (0.5 – 2.12)	1
RPM-P	1 (5.9%)	0	-	0.395
Corioamnionitis	1 (5.9%)	1 (3.8%)	0.65 (0.04 – 9.76)	1
Preeclampsia	0	0	-	
Retràs de creixement	0	1 (3.8%)	-	1
Requeriment tocolítics	7 (41%)	11 (42%)	1.03 (0.5 – 2.12)	1
Maduració pulmonar	8 (47%)	11 (42%)	1.03 (0.5 – 2.12)	1
Neuroprotecció	7 (41%)	11 (42%)	1.03 (0.5 – 2.12)	1

Taula 36. Complicacions obstètriques observades, requeriment de tocolítics, maduració pulmonar i neuroprotecció en el subgrup de gestants amb IC determinada per l'exploració ecogràfica vaginal.

Tampoc s'han trobat diferències en els resultats perinatals (pes dels nadons, test APGAR, ph artèria i vena umbilical) ni en les complicacions perinatals observades (taula 37).

Si que hi ha diferències estadísticament significatives en les taxes de ingrés a UCI-Neonatal en aquest subgrup de gestants, 7 nadons (46.7%) del grup cerclatge i 3 nadons (13%) del grup pessari van requerir ingrés, RR 0.28 (95% CI: 0.09 – 0.92, p=0.03).

La mediana de pes dels recent nascuts va ser de 3010gr. (1850 – 3205) en el grup cerclatge i 3045gr. (2768.75 – 3266.25) en el grup pessari (p=0.423), la mediana de ph arterial va ser de 7.26 (7.195 – 7.30) i de 7.25 (7.172 – 7.295), respectivament (p=0.485) i la mediana de ph venós de 7.31 (7.29 – 7.345) i de 7.32 (7.272– 7.348), respectivament (p=0.982).

	Cerclatge	Pessari	RR (95% CI)	p
Complicacions perinatals	3 (18.8%)	0	-	0.061
Hemorràgia intraventricular	1 (5.9%)	0	-	0.405
Sèpsia neonatal	1 (5.9%)	0	-	0.405
Síndrome del distret respiratori	1 (5.9%)	0	-	0.405
Enterocolitis necrotitzant	0	0		
Ingrés a UCI-Neonatal	7 (46.7%)	3 (13%)	0.28 (0.09 – 0.92)	0.03
Dies de ingrés	11 (5.25 – 29.5)	11.5 (8.75 – 14.25)		0.061
Estat actual del nadó				1
Vius i sans	14 (82.4%)	22 (84.6%)		
Vius amb seqüeles	1 (5.9%)	1 (3.8%)		
Defuncions	2 (11.8%)	3 (11.5%)		

Taula 37. Complicacions perinatals observades i estat actual del nadó en el subgrup de gestants amb IC determinada per ecografia transvaginal.

9.8.3 SUBANÀLISI SEGONS EDAT GESTACIONAL EN EL MOMENT DE LA COL·LOCACIÓ DELS DISPOSITIUS

Amb la idea de intentar trobar altres subpoblacions de gestants amb IC que es pogueren beneficiar més d'un tractament o altre, vàrem realitzar un subanàlisi dels resultats classificant les gestants segons l'edat gestacional en què se'ls hi va col·locar cadascun dels dispositius (12+0 – 15+6 SA, 16+0 – 19+6 SA, 20+0 – 25+6 SA). Els resultats obtinguts no mostren diferències estadísticament significatives en les variables estudiades entre el grup cerclatge i el grup pessari, amb valors de significança >0.1 .

9.9 Estudi de l'impacte econòmic

Hem realitzat un anàlisi econòmic tenint en compte el cost que representa cadascun dels procediments de col·locació segons els barems de l'Institut Català de la Salut.

El procediment quirúrgic del cerclatge té un cost aproximat de 708 euros, l'estada d'una hora a l'hospital de dia és de 77 euros i l'ingrés a la planta d'hospitalització durant 24 hores té un cost de 475 euros. Amb aquestes dades, el cost mig per pacient a qui se li ha col·locat un cerclatge en el nostre estudi ha estat de 1183 euros, representant un total de 33124 euros. En canvi, el cost mig per pacient per a col·locar un pessari ha sigut de 45 euros, representant un total de 1350 euros ($p<0.001$).

Discussió

10. DISCUSSIÓ

L'estudi pilot CEPEIC (**CE**rlatge vs. **PE**ssari cervical en gestants amb Insuficiència **C**ervical) és el primer estudi finalitzat on es valora l'efecte del pessari en les dones amb diagnòstic de insuficiència cervical ja sigui per la seva història obstètrica o bé per l'antecedent d'avortaments de segon trimestre o PP i per presentar una LC escurçada. Davant l'absència d'estudis aleatoritzats publicats sobre l'ús del pessari en aquestes gestants, els resultats del nostre estudi recolzen la factibilitat de poder realitzar un estudi aleatoritzat de característiques similars però de mida mostral major que ens ofereixi uns resultats més consistents. Si els resultats obtinguts haguessin estat clarament negatius en detriment del pessari cervical, la projecció d'un gran estudi aleatoritzat tindria menys sentit.

Pocs estudis hi ha dissenyats per a l'avaluació del pessari cervical en pacients diagnosticades prèviament de IC, els resultats d'aquests van a favor d'una reducció en la taxa de prematuritat en les pacients portadores de pessari (244–247,266,267). La majoria però representen sèries curtes de casos i controls. A més, l'heterogeneïtat de les poblacions incloses en aquests estudis dificulta l'extrapolació dels resultats a la pràctica clínica habitual.

L'estudi PECEP inclou un 11% de gestants amb LC <25mm i almenys un PP. Tot i que els resultats globals d'aquest estudi mostren una reducció significativa en la taxa de PP <34 SA entre el grup pessari (6%) vs. el grup control (27%), OR 0.18 (95% CI: 0.08 – 0.37, p<0.0001), no es va realitzar cap subanàlisi per al subgrup de població amb antecedent de PP (149).

Existeix un estudi similar en marxa per part de companys Holandesos, el PC Study (**P**essary or **C**erclage to prevent preterm delivery in women with short cervical length and a history of preterm birth; Netherlands trial registry 4415). Aquest estudi, de característiques similars al nostre, pretén valorar l'efectivitat del pessari cervical en comparació amb el cerclatge cervical en dones amb

diagnòstic de IC per història obstètrica o bé per antecedent de PP (<34 SA) i LC =<25mm. El principal resultat ha analitzar és la taxa de PP <32 SA. La mida mostral inicial calculada es de 200 dones a cada grup (268). La publicació dels resultats del nostre estudi junt amb els d'aquest últim ens aportarà una gran informació sobre el maneig més adequat per a aquestes gestants.

10.1 Anàlisi dels resultats obtinguts

L'estudi CEPEIC mostra indicis de que el pessari cervical podria ser una eina adequada en la prevenció de la prematuritat en gestants amb IC. La taxa de PP <37 SA en el grup cerclatge és del 42.9% i en el grup pessari del 26.7%, RR 0.62 (95% CI: 0.3 – 1.29, p=0.308) i <34 SA del 25% vs. 20%, respectivament, RR 0.8 (95% CI: 0.31 – 2.09, p=0.888). Per sota de les 28 SA no es manté aquesta tendència, sent la taxa de PP <28 SA del 7.1% en el grup cerclatge i del 13.3% en el grup pessari, RR 1.87 (95% CI: 0.37 – 9.41, p=0.671). Tot i que els resultats no són conclouents, podríem assumir que l'efecte del pessari en la nostra població de gestants és, com a mínim, similar al del tractament habitual, el cerclatge cervical.

L'efecte positiu esmentat és manté principalment en el subgrup de dones amb IC amb l'antecedent d'avortaments de segon trimestre o PP i LC curta. En aquest subgrup la taxa de PP <37 SA és del 52.9% en el grup cerclatge i del 19.2% en el grup pessari, RR 0.50 (CI 95%: 0.23 – 1.11, p=0.161). En el subgrup de dones amb IC per història obstètrica podria ser que el cerclatge tingués un efecte més protector, principalment per sota les 34 SA, però en aquest subgrup la mida mostral és realment baixa. La taxa de PP <34 SA en aquest aquestes gestants és del 18.2% en el grup cerclatge i del 25% en el grup pessari, RR 1.36 (95% CI: 0.17 – 11.34, p=1).

Amb la finalitat de intentar observar diferències en l'efectivitat del cerclatge i del pessari tenint en compte d'altres característiques que podrien estar relacionades amb els diferents mecanismes fisio-patològics de la IC, vàrem realitzar un subanàlisi dels resultats classificant les gestants segons

l'edat gestacional en què se'ls hi va col·locar el cadascun dels dispositius (12+0 – 15+6 SA, 16+0 – 19+6 SA, 20+0 – 25+6 SA). Els resultats obtinguts no ens aporten un nivell de significança suficient com per establir conclusions.

A l'estudi no s'observen diferències estadísticament significatives en la majoria de variables socio-demogràfiques estudiades, així com tampoc en els antecedents obstètrics ni ginecològics entre les dues poblacions estudiades. En el subgrup de gestants amb IC per l'antecedent d'avortaments de segon trimestre o PP i LC curta l'única variable que sí presenta diferències significatives és el IMC, sent la seva mediana de 26.3 en el grup cerclatge i 23.5 en el grup pessari ($p=0.037$). Un baix pes matern ($IMC < 18.5$) es relaciona amb un major risc de PP (42). La obesitat ($IMC > 30$) es relaciona amb major risc de PP induït (44). Tenint en compte aquestes premisses, aquesta variable podria actuar com a factor de confusió. En aquest cas però estem parlant de medianes de IMC dins la normalitat, per tant, seria poc probable que aquesta variable tingués un efecte disruptor en els resultats del subestudi.

En relació amb les complicacions obstètriques, el nostre estudi no mostra diferències estadísticament significatives entre el grup cerclatge i el grup pessari, sent del 50% en cada grup, RR 1 (95% CI: 0.6 – 1.67, $p=1$), així com tampoc en el requeriment de tocolítics o maduració pulmonar.

De la mateixa manera, no s'observen diferències en les taxes de complicacions perinatales, sent de l'11.1% en el grup cerclatge i del 3.7% en el grup pessari, RR 0.33 (95% CI: 0.04 – 3.01, $p=0.61$). El grup pessari sembla tendir a requerir menys ingressos a UCI-Neonatal (14.8%) respecte el grup cerclatge (38.5%), RR 0.38 (95% CI: 0.14 – 1.08, $p=0.066$). Aquesta diferència sí és estadísticament significativa en el subgrup de gestants amb IC per antecedent d'avortaments tardans o PP i LC curta, sent la taxa de ingrés del 46.7% en el grup cerclatge i del 13% en el grup pessari, RR 0.28

(95% CI: 0.09 – 0.92, $p=0.03$). Aquest subgrup també mostra una certa tendència a presentar menys complicacions perinatales en el grup pessari respecte el grup cerclatge (0 vs. 18.8%, $p=0.061$). A esmentar que els neonatòlegs no eren cecs al tractament que havia rebut cada mare, tot i això, la probabilitat de influència d'aquest fet en la decisió de ingrés a UCI-Neonatal d'un nadó és pràcticament nul·la.

Per tant, els resultats relacionats amb les complicacions obstètriques i perinatales, tot i no ser significatius en la majoria de variables, ens poden recolzar el disseny d'un major estudi aleatoritzat amb la tranquil·litat inicial de no haver observat efectes deleteris importants per part del pessari cervical en les pacients amb IC.

EFFECTE DELS DISPOSITIUS SOBRE LA LC

Per a la bona comprensió de l'acció dels diferents dispositius estudiats ens calen dades objectives sobre el seu efecte. La valoració completa de totes les característiques ecogràfiques observades ens aproparà a la comprensió del complex entramat fisio-patològic-terapèutic de la IC.

Tal i com es mostra a l'apartat de resultats, no hem trobat diferències significatives en les longituds cervicals efectives abans de la inserció dels dispositius, amb unes medianes de 22.5mm en el grup cerclatge i de 20mm en el grup pessari ($p=0.057$). En canvi, partim d'una longitud cervical total prèvia a la col·locació menor en el grup pessari respecte el grup cerclatge, 24.5mm vs. 29mm ($p=0.04$).

El pessari cervical allarga més la longitud cervical efectiva respecte el cerclatge, sent la mediana de la LCE post col·locació de 21mm en el grup cerclatge i de 30.5mm en el grup pessari ($p<0.001$).

El cerclatge cervical allarga més la longitud cervical total respecte el pessari, sent la mediana de la LCT post col·locació de 40mm en el grup cerclatge i de 33.5mm en el grup pessari ($p=0.001$).

Les LCE abans i després de la retirada dels dispositius no presenten diferències entre ambdós grups, sent les medianes abans de la retirada de 17.5mm en el grup cerclatge i 14mm en el grup pessari ($p=0.143$) i la mediana després de la retirada de 15mm en ambdós grups ($p=0.673$).

En els dos grups estudiats la longitud cervical efectiva es va anar escurçant de manera significativa a mesura que avançava l'edat gestacional, troballes en concordança amb les d'altres estudis previs (269).

A més a més, també de manera significativa, la longitud cervical efectiva durant el seguiment de les gestants va ser major en el grup pessari i l'escurçament cervical va resultar més pronunciat en aquest mateix grup en comparació amb el grup cerclatge.

Aquestes troballes es podrien explicar si partim del punt que el mecanisme d'acció del pessari és diferent al del cerclatge. El pessari engloba pràcticament tot el canal endocervical efectiu, oferint un reforç a tota l'estructura cervical, a més de disminuir les forces rebudes per part del úter al modificar l'angulació cervico-uterina. En canvi el cerclatge aporta un fort punt de subjecció creant una nova LCE que, en principi, hauria de ser poc modificable.

Una altra possibilitat seria pensar que els criteris de mesura de la LCE post inserció són diferents en el cerclatge i en el pessari, i per tant, la seva comparació hauria de ser cautelosa. La LCE del cerclatge es mesura des del cerclatge fins a OCE, sense tenir en compte el canal endocervical tancat que pot haver entre el cerclatge i l'OCI o el vèrtex del funneling. En canvi, en el cas del pessari la LCE sí valora tot el canal endocervical tancat, des de l'OCI o el vèrtex del funneling fins a l'OCE. Podríem redefinir la LCE del cerclatge com aquella longitud entre l'OCI o vèrtex del funneling i l'OCE, d'aquesta manera es podria equiparar (o no) a la LCE del pessari. Caldria però avaluar bé les dues opcions de LCE del cerclatge per a poder determinar quina és més efectiva per a la predicció de l'èxit o el fracàs del dispositiu.

INFLUÈNCIA DELS DISPOSITIUS EN LA DONA

En aquest punt si observem un clar benefici del pessari envers el cerclatge cervical. Aquests resultats van en concordança amb els obtinguts en d'altres estudis (218).

Les característiques intrínseques del cerclatge fan que es requereixi d'un major temps invertit per a la seva col·locació i de la necessitat, en la majoria de casos, d'un ingrés hospitalari mínim. El pessari cervical, en canvi, és un dispositiu de fàcil i ràpida col·locació a consulta. En el nostre estudi un 85.7% de les gestants incloses en el grup cerclatge van requerir d'ingrés hospitalari per a la col·locació del dispositiu vers el 10% en el grup pessari ($p<0.001$). El temps invertit en el procediment de col·locació va ser de mediana 40 minuts en el grup cerclatge i d' 1 minut en el grup pessari ($p<0.001$).

Els principals efectes secundaris reportats a l'hora de la col·locació dels dispositius són dolor, referit pel 10.7% de les gestants del grup cerclatge i en el 33.3% de les gestants del grup pessari ($p=0.059$) i metrorràgia, observada en el 50% de les gestants del grup cerclatge i en el 3.3% de les gestants del grup pessari ($p<0.001$). La col·locació del cerclatge es realitza sempre sota analgèsia regional, el percentatge de gestants amb dolor reportat en el grup cerclatge correspon a un baix efecte de l'analgèsia al iniciar el procediment de col·locació.

L'extracció d'ambdós dispositius generalment es realitza a la consulta. El nostre estudi no inclou cap pacient del grup cerclatge que hagi requerit d'una extracció sota analgèsia regional, aquesta possibilitat però es podria donar en un moment donat. Les pacients del nostre estudi refereixen major dolor en l'extracció del cerclatge cervical (81.5%) que les pacients del grup pessari (51.9%, $p=0.042$). Es reporta també major taxa de metrorràgia durant l'extracció en el grup cerclatge (38.5%) que en el grup pessari (11.1%, $p=0.027$) i menor taxa de lesions cervicals (7.7% vs. 0, respectivament, $p=236$). Aquestes dues lesions cervicals corresponen a laceracions cervicals

produïdes durant la manipulació del cèrvix en el procediment d'extracció, tot i que la diferència entre grups no és significativa, clínicament si és una dada rellevant. El nostre estudi no ha registrat cap cas de necrosi cervical amb cap dels dos dispositius.

Personal qualificat i experimentat en la col·locació i retirada del cerclatge cervical i del pessari va encarregar-se d'aquests procediments. Aquesta característica és crucial per a l'obtenció d'uns bons resultats front al nou dispositiu estudiat, tal i com es detalla en d'altres estudis sobre l'ús del pessari cervical (149,242). Tot i que no disposem d'estudis que comparin les corbes d'aprenentatge per a la col·locació del cerclatge cervical i del pessari, el procés quirúrgic que implica el cerclatge afegeix un grau de complexitat rellevant, alhora que requereix certa habilitat quirúrgica per part del clínic. La correcta col·locació del cerclatge així com la relació de la seva posició respecte l'OCE són factors determinants per a l'efectivitat del cerclatge en la reducció de la prematuritat (222).

En canvi, el procés de col·locació del pessari cervical requereix tan sols d'un correcte coneixement de les instruccions de col·locació així com saber identificar una mala col·locació d'aquest durant el seu seguiment.

Per altra banda, tal i com pràcticament tots els estudis sobre el pessari cervical reporten, aquest dispositiu augmenta de manera significativa la presència de leucorrea en les gestants (abundant, blanca – transparent, no mal olent) (248). En el nostre estudi, un 35.7% de les gestants del grup cerclatge i un 66.7% de les gestants del grup pessari refereixen leucorrea ($p=0.036$). Aquesta no es tradueix en una major taxa de infecció vaginal, 35.7% vs. 23.3%, respectivament ($p=0.455$), doncs es tracta d'una leucorrea fisiològica produïda com a reacció a un cos estrany. Aquest tret diferencial més enllà de ser un inconvenient pot ser valorat de manera positiva. Saber que la leucorrea és present en un alt percentatge de les gestants portadores de pessari ens permet

avançar-nos als esdeveniments, informar a les pacients del què els hi pot ocorre amb precisió els hi ofereix tranquil·litat. Per part del clínic aquest coneixement l'ajuda a no prendre decisions precipitades en quan a la seva retirada.

IMPACTE ECONÒMIC DE L'ÚS DELS DISPOSITIUS

En el nostre estudi, el pessari cervical ha resultat ser una estratègia més econòmica respecte el cerclatge amb una significació estadística <0.001 . Per a valorar l'eficiència real de cada dispositiu requerim però d'un anàlisi econòmic complet que tingui en compte també d'altres variables secundàries.

10.2 Consideracions sobre l'estudi

És probable que l'etiopatogènia de la IC difereixi segons el subgrup de gestants estudiades. Hem de tenir en compte que la definició de IC és àmplia i inclou tres tipus de gestants de característiques diferents a les quals col·loquem el cerclatge en diferents períodes de la gestació (dones amb antecedents de pèrdues gestacionals repetides o PP, dones amb antecedent de pèrdues gestacionals o PP i LC curta i dones amb dilatació cervical). Aquests trets diferencials poden ser rellevants en relació amb l'efectivitat dels tractaments preventius proposats. No seria sorprenent que cada subtipus de gestant inclosa en el diagnòstic de IC es pugui beneficiar més d'un dispositiu o altre.

Seguint aquesta mateixa idea, per al disseny de nous estudis en la línia de l'estudi CEPEIC es podria considerar realitzar una valoració més completa de les característiques ecogràfiques de cada pacient, afegint la mesura dels AUC o l'ICC. Conèixer les particularitats cervicals d'aquestes pacients és clau per entendre l'etiopatogènia de la IC. Trobar trets ecogràfics diferencials ens pot ajudar a delimitar encara millor quines gestants es beneficiaran d'un tractament preventiu o altre.

D'aquesta manera, els estudis que ens puguin apropar a la comprensió de la fisio-patologia de la prematuritat, que ens permetin treure el major partit possible a les eines de diagnòstic precoç i a entendre el mecanisme d'acció dels tractaments preventius, ens facilitaran el maneig individualitzat que cada pacient requereix en funció de les seves característiques.

10.3 Punts forts i limitacions

L'estudi CEPEIC és el primer estudi aleatoritzat realitzat i completat sobre l'ús del pessari cervical en pacients amb IC. Pel seu disseny s'han definit clarament els criteris diagnòstics de la IC segons l'evidència científica actual i s'han tingut en compte les múltiples variables que podem trobar en les pacients amb IC i que es poden relacionar amb un augment del seu risc de prematuritat. Una definició específica del tipus de població estudiat i l'homogeneïtat en les característiques socio-demogràfiques i els antecedents obstètrics de les pacients incloses en cada grup és important per a la bona valoració dels resultats.

Els resultats obtinguts en el nostre estudi avalen l'ús del pessari cervical si tenim en compte aspectes no menys rellevants com són el confort referit per la dona i l'estalvi econòmic que suposa per al sistema sanitari.

La principal limitació que presenta el nostre assaig és el nombre de pacients incloses. Amb una mida mostral més gran els resultats obtinguts haguessin tingut una major consistència i ens permetria realitzar un anàlisi dels subgrups amb major significança.

Un dels principals obstacles en l'execució de l'estudi ha estat la baixa acceptació de les pacients a participar-hi. El principal motiu, com és comprensible, és que les pacients amb uns antecedents obstètrics tan pobres com els requerits no solen estar predisposades a participar a cap estudi. Moltes de les gestants ja havien experimentat l'efectivitat del cerclatge en anteriors gestacions i no estaven disposades a valorar altres opcions. En aquest sentit, la bona comunicació metge / pacient i l'aportació d'una informació acurada i sòlida sobre l'estudi han estat punts que hem treballat i millorat constantment per a facilitar a les pacients la comprensió de l'assaig que se'ls presentava.

L'efecte d'una petita mida mostral queda palès sobretot quan realitzem l'anàlisi per subgrups. El subgrup més afectat és el de les dones amb IC per història obstètrica. Aquest subgrup de dones té dues limitacions, la primera és que les dones amb múltiples antecedents de pèrdues gestacionals de segon trimestre o PP recurrents presenten major reticència a participar en estudis. La segona limitació és que, probablement, la protocol·lització del maneig de les gestants amb aquestes característiques en els últims anys ha facilitat el diagnòstic precoç del seu risc de prematuritat i, junt amb l'oferiment d'un tractament preventiu eficaç, les pacients que podrien formar part d'aquest subgrup passen a formar part del grup d'antecedent de PP i LC curta.

Conclusions

11. CONCLUSIONS

1.- Tenint en compte els resultats del nostre estudi pilot, el pessari cervical no empitjora el pronòstic de la gestació, per tant, seria factible realitzar un estudi de similars característiques amb una mida mostral major per tal de verificar els nostres resultats.

2.- Amb les dades que disposem, el pessari cervical podria ser una eina eficaç en la prevenció de la prematuritat en dones amb IC per història obstètrica o per antecedent d'avortaments tardans o PP i LC curta. Els resultats del nostre estudi mostren indicis de que el pessari tindria un efecte similar al del cerclatge en la reducció de la taxa de PP <37 SA.

3.- Les taxes de complicacions obstètriques i perinatals no es modifiquen segons el dispositiu emprat en la nostra població de gestants.

4.- El pessari millora certs aspectes respecte el cerclatge cervical com són el confort alhora de la seva col·locació i durant la seva retirada.

5.- El pessari podria tenir un efecte més positiu en el subgrup de gestants amb IC amb antecedent d'avortaments tardans o PP i LC curta respecte el subgrup de IC per història obstètrica.

6.- Tenint en compte l'anàlisi econòmic realitzat sobre els costs de col·locació dels dispositius, els costs atribuïts a la col·locació del cerclatge són majors en comparació amb els costs atribuïts a la col·locació del pessari.

Bibliografia

12. BIBLIOGRAFIA

1. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health*. gener 2019;7(1):e37-46.
2. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet*. desembre 2016;388(10063):3027-35.
3. 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*. octubre 2018;52:3-12.
4. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 10 2018;392(10159):1736-88.
5. Mönckeberg M, Valdés R, Kusanovic JP, Schepeler M, Nien JK, Pertossi E, et al. Patients with acute cervical insufficiency without intra-amniotic infection/inflammation treated with cerclage have a good prognosis. *J Perinat Med*. 26 juliol 2019;47(5):500-9.
6. ACOG Practice Bulletin, No. 48, November 2003. Cervical Insufficiency. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. abril 2004;85(1):81-9.
7. Lidegaard O. Cervical incompetence and cerclage in Denmark 1980-1990. A register based epidemiological survey. *Acta Obstet Gynecol Scand*. gener 1994;73(1):35-8.
8. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56(3):247-53.
9. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. gener 2008;371(9606):75-84.
10. 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. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. gener 2009;22(sup2):5-23.
11. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 15 novembre 2013;10(Suppl 1):S2.
12. Morisaki N, Togoobaatar G, Vogel J, Souza J, Rowland Hogue C, 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: Int J Obstet Gy*. març 2014;121:101-9.
13. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 15 agost 2014;345(6198):760-5.

14. Peiris HN, Romero R, Vaswani K, Reed S, Gomez-Lopez N, Tarca AL, et al. Preterm labor is characterized by a high abundance of amniotic fluid prostaglandins in patients with intra-amniotic infection or sterile intra-amniotic inflammation. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 29 desembre 2019;1-16.
15. 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.
16. 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*. novembre 2014;72(5):458-74.
17. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med*. gener 2007;25(1):21-39.
18. Gomez-Lopez N, Motomura K, Miller D, Garcia-Flores V, Galaz J, Romero R. Inflammasomes: Their Role in Normal and Complicated Pregnancies. *Jl*. 1 desembre 2019;203(11):2757-69.
19. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Gotsch F, Dong Z, et al. Sterile Intra-amniotic Inflammation in Asymptomatic Patients with a Sonographic Short Cervix: Prevalence and Clinical Significance. *J Matern Fetal Neonatal Med*. juliol 2015;28(11):1343-59.
20. 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*. novembre 2018;80(5):e13049.
21. Peelen MJCS, Luef BM, Lamont RF, de Milliano I, Jensen JS, Limpens J, et al. The influence of the vaginal microbiota on preterm birth: A systematic review and recommendations for a minimum dataset for future research. *Placenta*. abril 2019;79:30-9.
22. 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 U S A*. 1 setembre 2015;112(35):11060-5.
23. Kindinger LM, Bennett PR, Lee YS, Marchesi JR, Smith A, Cacciatore S, et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome*. desembre 2017;5(1):6.
24. Lamont RF. Advances in the Prevention of Infection-Related Preterm Birth. *Front Immunol*. 2015;6:566.
25. Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ*. 29 gener 1994;308(6924):295-8.
26. Wadhwa PD, Entringer S, Buss C, Lu MC. The Contribution of Maternal Stress to Preterm Birth: Issues and Considerations. *Clin Perinatol*. setembre 2011;38(3):351-84.

27. 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 and Birth*. setembre 2015;28(3):179-93.
28. 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.
29. Vannuccini S, Bocchi C, Severi FM, Challis JR, Petraglia F. Endocrinology of human parturition. *Annales d'Endocrinologie*. juny 2016;77(2):105-13.
30. Buhimschi CS, Schatz F, Krikun G, Buhimschi IA, Lockwood CJ. Novel insights into molecular mechanisms of abruptio-induced preterm birth. *Expert Rev Mol Med*. 1 novembre 2010;12:e35.
31. Timmons B, Akins M, Mahendroo M. Cervical Remodeling during Pregnancy and Parturition. *Trends Endocrinol Metab*. juny 2010;21(6):353-61.
32. Vink J, Feltovich H. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. abril 2016;21(2):106-12.
33. Sundtoft I, Langhoff-Roos J, Sandager P, Sommer S, Uldbjerg N. Cervical collagen is reduced in non-pregnant women with a history of cervical insufficiency and a short cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand*. agost 2017;96(8):984-90.
34. 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* [Internet]. 17 octubre 2016 [citat 9 setembre 2020];17(Suppl 9). Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5073925/>
35. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2020;150(1):17-23.
36. Ferré C, Callaghan W, Olson C, Sharma A, Barfield W. Effects of Maternal Age and Age-Specific Preterm Birth Rates on Overall Preterm Birth Rates - United States, 2007 and 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 4 novembre 2016;65(43):1181-4.
37. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *Gutman J*, editor. *PLoS ONE*. 31 gener 2018;13(1):e0191002.
38. 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*. 9 juliol 2010;10:36.
39. 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*. 11 novembre 2014;4(11):e005840.
40. Claramonte Nieto M, Meler Barrabes E, Garcia Martínez S, Gutiérrez Prat M, Serra Zantop B. Impact of aging on obstetric outcomes: defining advanced maternal age in Barcelona. *BMC Pregnancy Childbirth*. 23 setembre 2019;19(1):342.
41. Pinheiro RL, Areia AL, Mota Pinto A, Donato H. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis. *Acta Med Port*. 29 març 2019;32(3):219-26.

42. 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. gener* 2017;46(1):19-28.
43. 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.* juliol 2014;28(4):302-11.
44. 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.* 20 juliol 2010;341:c3428.
45. Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Meis PJ, Moawad AH, et al. The Preterm Prediction Study: association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* març 2005;192(3):882-6.
46. Mykkestad 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.* 5 febrer 2013;13:33.
47. 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.
48. 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.* novembre 2015;213(5):700.e1-9.
49. 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.* juny 2013;30(6):433-50.
50. Thoma ME, Drew LB, Hirai AH, Kim TY, Fenelon A, Shenassa ED. Black-White Disparities in Preterm Birth: Geographic, Social, and Health Determinants. *Am J Prev Med.* 2019;57(5):675-86.
51. 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.* setembre 2015;69(9):826-33.
52. Olson ME, Diekema D, Elliott BA, Renier CM. Impact of income and income inequality on infant health outcomes in the United States. *Pediatrics.* desembre 2010;126(6):1165-73.
53. Berger R, Rath W, Abele H, Garnier Y, Kuon R-J, Maul H. Reducing the Risk of Preterm Birth by Ambulatory Risk Factor Management. *Dtsch Arztebl Int.* desembre 2019;116(50):858-64.
54. 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.* octubre 2011;15(7):1097-109.
55. Raghavan R, Dreifelbis C, Kingshapp BL, Wong YP, Abrams B, Gernand AD, et al. Dietary patterns before and during pregnancy and birth outcomes: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 01 2019;109(Suppl_7):729S-756S.

56. Gete DG, Waller M, Mishra GD. Effects of maternal diets on preterm birth and low birth weight: a systematic review. *Br J Nutr.* 28 febrer 2020;123(4):446-61.
57. Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 14 2019;3:CD004905.
58. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 2018;11:CD003402.
59. Medley N, Vogel JP, Care A, Alfirovic Z. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 14 novembre 2018 [citat 12 setembre 2020];2018(11). Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6516886/>
60. Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 26 2019;7:CD008873.
61. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, et al. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 6 juny 2017;317(21):2207-25.
62. 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.* novembre 2016;215(5):561-71.
63. Huang L, Fan L, Ding P, He Y-H, Xie C, Niu Z, et al. Maternal exercise during pregnancy reduces the risk of preterm birth through the mediating role of placenta. *J Matern Fetal Neonatal Med. gener* 2019;32(1):109-16.
64. Ion R, Bernal AL. Smoking and Preterm Birth. *Reprod Sci.* agost 2015;22(8):918-26.
65. Soneji S, Beltrán-Sánchez H. Association of Maternal Cigarette Smoking and Smoking Cessation With Preterm Birth. *JAMA Netw Open.* 05 2019;2(4):e192514.
66. Liu B, Xu G, Sun Y, Qiu X, Ryckman KK, Yu Y, et al. Maternal cigarette smoking before and during pregnancy and the risk of preterm birth: A dose–response analysis of 25 million mother–infant pairs. *PLoS Med [Internet].* 18 agost 2020 [citat 11 setembre 2020];17(8). Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7446793/>
67. Williams JF, Smith VC, COMMITTEE ON SUBSTANCE ABUSE. Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics.* novembre 2015;136(5):e1395-1406.
68. 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.* novembre 2011;118(12):1411-21.
69. Td M, Lm B. Marijuana Use in Pregnancy and While Breastfeeding [Internet]. Vol. 132, *Obstetrics and gynecology.* *Obstet Gynecol;* 2018 [citat 12 setembre 2020]. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30234728/>

70. Cr W, J R, B M, K M, S K, J V H. Association between marijuana use and adverse obstetrical and neonatal outcomes [Internet]. Vol. 35, *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. J Perinatol; 2015 [citad 12 setembre 2020]. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26401751/>
71. Lambert BL, Bauer CR. Developmental and behavioral consequences of prenatal cocaine exposure: a review. *J Perinatol*. novembre 2012;32(11):819-28.
72. 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*. abril 2011;204(4):340.e1-12.
73. Shapiro GD, Fraser WD, Frasch MG, Séguin JR. Psychosocial stress in pregnancy and preterm birth: associations and mechanisms. *J Perinat Med*. novembre 2013;41(6):631-45.
74. S G. Untreated depression during pregnancy: Short- and long-term effects in offspring. A systematic review [Internet]. Vol. 342, *Neuroscience*. Neuroscience; 2017 [citad 16 setembre 2020]. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26343292/>
75. Chang Q, Ma X-Y, Xu X-R, Su H, Wu Q-J, Zhao Y-H. Antidepressant Use in Depressed Women During Pregnancy and the Risk of Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Cohort Studies. *Front Pharmacol*. 2020;11:659.
76. P K, I L, S K, N K, A K. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: A comprehensive review and identification of environmental public health challenges [Internet]. Vol. 167, *Environmental research*. Environ Res; 2018 [citad 16 setembre 2020]. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30014896/>
77. Y L, J X, D C, P S, X M. The association between air pollution and preterm birth and low birth weight in Guangdong, China [Internet]. Vol. 19, *BMC public health*. BMC Public Health; 2019 [citad 16 setembre 2020]. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30606145/>
78. Mendola P, Nobles C, Williams A, Sherman S, Kanner J, Seeni I, et al. Air Pollution and Preterm Birth: Do Air Pollution Changes over Time Influence Risk in Consecutive Pregnancies among Low-Risk Women? *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. setembre 2019 [citad 16 setembre 2020];16(18). Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6765877/>
79. Aung MT, Ferguson KK, Cantonwine DE, McElrath TF, Meeker JD. Preterm birth in relation to the bisphenol A replacement, bisphenol S, and other phenols and parabens. *Environ Res*. 2019;169:131-8.
80. Pergialiotis V, Kotrogianni P, Christopoulos-Timogiannakis E, Koutaki D, Daskalakis G, Papantoniou N. Bisphenol A and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(24):3320-7.
81. 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.
82. Montoya Romero J de J, Castelazo Morales E, Valerio Castro E, Velázquez Cornejo G, Nava Muñoz DA, Escárcega Preciado JA, et al. [Review by expert group in the diagnosis and treatment of anemia in pregnant women. Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología]. *Ginecol Obstet Mex*.

setembre 2012;80(9):563-80.

83. De Leo S, Pearce EN. Autoimmune thyroid disease during pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(7):575-86.
84. Kolstad KD, Mayo JA, Chung L, Chaichian Y, Kelly VM, Druzin M, et al. Preterm birth phenotypes in women with autoimmune rheumatic diseases: a population-based cohort study. *BJOG.* 2020;127(1):70-8.
85. Petri M. Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* abril 2020;64:24-30.
86. Battarbee AN, Sinkey RG, Harper LM, Oparil S, Tita ATN. Chronic hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):532-41.
87. Daalderop LA, Wieland BV, Tomsin K, Reyes L, Kramer BW, Vanterpool SF, et al. Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: Overview of Systematic Reviews. *JDR Clin Trans Res. gener* 2018;3(1):10-27.
88. Iheozor-Ejiofor Z, Middleton P, Esposito M, Glennly A. Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 12 juny 2017 [citat 12 setembre 2020];2017(6). Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6481493/>
89. Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* maig 2009;22(5):423-7.
90. Wingert A, Pillay J, Sebastianski M, Gates M, Featherstone R, Shave K, et al. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: systematic reviews of screening and treatment effectiveness and patient preferences. *BMJ Open.* 13 2019;9(3):e021347.
91. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 25 2019;2019(11).
92. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 gener 2013;(1):CD000262.
93. 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.* 17 2018;392(10160):2171-9.
94. Lamont RF, Nhan-Chang C-L, Sobel JD, Workowski K, Conde-Agudelo A, Romero R. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* setembre 2011;205(3):177-90.
95. Farr A, Kiss H, Hagmann M, Marschalek J, Husslein P, Petricevic L. Routine Use of an Antenatal Infection Screen-and-Treat Program to Prevent Preterm Birth: Long-Term Experience at a Tertiary Referral Center. *Birth.* juny 2015;42(2):173-80.
96. Lamont RF, Keelan JA, Larsson PG, Jørgensen JS. The treatment of bacterial vaginosis in pregnancy with clindamycin to reduce the risk of infection-related preterm birth: a response to the Danish Society of Obstetrics and Gynecology guideline group's clinical recommendations. *Acta Obstet Gynecol Scand.* febrer

2017;96(2):139-43.

97. Silver BJ, Guy RJ, Kaldor JM, Jamil MS, Rumbold AR. *Trichomonas vaginalis* as a cause of perinatal morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis.* juny 2014;41(6):369-76.

98. Comunián-Carrasco G, Peña-Martí GE, Martí-Carvajal AJ. Antibiotics for treating gonorrhoea in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 21 2018;2:CD011167.

99. Ahmadi A, Ramazanzadeh R, Sayehmiri K, Sayehmiri F, Amirmozafari N. Association of *Chlamydia trachomatis* infections with preterm delivery; a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 18 juny 2018;18(1):240.

100. Torres RG, Mendonça ALN, Montes GC, Manzan JJ, Ribeiro JU, Paschoini MC. Syphilis in Pregnancy: The Reality in a Public Hospital. *Rev Bras Ginecol Obstet.* febrer 2019;41(2):90-6.

101. 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.* 6 novembre 2017;65(suppl_2):S133-42.

102. Kapsi 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* [Internet]. 5 octubre 2017 [citad 12 setembre 2020];16. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5629777/>

103. 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.* 21 2017;15(1):117.

104. Fried M, Duffy PE. Malaria during Pregnancy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1 juny 2017;7(6).

105. Short C-ES, Taylor GP. Antiretroviral therapy and preterm birth in HIV-infected women. *Expert Rev Anti Infect Ther.* març 2014;12(3):293-306.

106. Schulte J, Dominguez K, Sukalac T, Bohannon B, Fowler MG, Pediatric Spectrum of HIV Disease Consortium. Declines in low birth weight and preterm birth among infants who were born to HIV-infected women during an era of increased use of maternal antiretroviral drugs: Pediatric Spectrum of HIV Disease, 1989-2004. *Pediatrics.* abril 2007;119(4):e900-906.

107. Melo GC de, Araújo KCGM de. COVID-19 infection in pregnant women, preterm delivery, birth weight, and vertical transmission: a systematic review and meta-analysis. *Cad Saude Publica.* 2020;36(7):e00087320.

108. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(5):415-26.

109. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(1):15-27.

110. 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.* setembre 2008;199(3):287.e1-8.

111. Phillips C, Velji Z, Hanly C, Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* juny 2017;7(6):e015402.

112. Edlow AG, Srinivas SK, Elovitz MA. Second-trimester loss and subsequent pregnancy outcomes: What is the real risk? *Am J Obstet Gynecol.* desembre 2007;197(6):581.e1-6.

113. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Salihu HM, Vintzileos AM. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* setembre 2006;195(3):643-50.

114. McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* juny 2007;196(6):576.e1-6; discussion 576.e6-7.

115. 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.* febrer 2009;54(2):95-108.

116. Oliver-Williams C, Fleming M, Wood AM, Smith G. Previous miscarriage and the subsequent risk of preterm birth in Scotland, 1980-2008: a historical cohort study. *BJOG.* octubre 2015;122(11):1525-34.

117. Iams JD, Berghella V. Care for women with prior preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* agost 2010;203(2):89-100.

118. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermúdez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA.* 19 abril 2006;295(15):1809-23.

119. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermúdez A, Kafury-Goeta AC. Effects of birth spacing on maternal health: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* abril 2007;196(4):297-308.

120. Hutcheon JA, Nelson HD, Stidd R, Moskosky S, Ahrens KA. Short interpregnancy intervals and adverse maternal outcomes in high-resource settings: An updated systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2019;33(1):O48-59.

121. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, Inversetti A, Abu-Saba MM, Tiberio F, et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(1):43-53.

122. Vannuccini S, Clifton VL, Fraser IS, Taylor HS, Critchley H, Giudice LC, et al. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Hum Reprod Update.* febrer 2016;22(1):104-15.

123. Jarde A, Lutsiv O, Park CK, Barrett J, Beyene J, Saito S, et al. Preterm birth prevention in twin pregnancies with progesterone, pessary, or cerclage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2017;124(8):1163-73.

124. Stock S, Norman J. Preterm and term labour in multiple pregnancies. *Semin Fetal Neonatal Med.* desembre 2010;15(6):336-41.

125. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaidis KH. Cervical length at 23 weeks of

gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* novembre 1998;12(5):312-7.

126. 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.* 29 febrer 1996;334(9):567-72.

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

128. Watson LF, Rayner J-A, King J, Jolley D, Forster D. Intracervical procedures and the risk of subsequent very preterm birth: a case-control study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2012;91(2):204-10.

129. 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.* abril 2014;123(4):752-61.

130. Aleksandrovych V, Basta P, Gil K. Current facts constituting an understanding of the nature of adenomyosis. *Adv Clin Exp Med.* juny 2019;28(6):839-46.

131. Pérez-Roncero GR, López-Baena MT, Ornat L, Cuerva MJ, Garcia-Casarrubios P, Chedraui P, et al. Uterine fibroids and preterm birth risk: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* setembre 2020;46(9):1711-27.

132. De Vos M, Nuytinck L, Verellen C, De Paepe A. Preterm premature rupture of membranes in a patient with the hypermobility type of the Ehlers-Danlos syndrome. A case report. *Fetal Diagn Ther.* agost 1999;14(4):244-7.

133. Leduc L, Wasserstrum N. Successful treatment with the Smith-Hodge pessary of cervical incompetence due to defective connective tissue in Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Perinatol.* gener 1992;9(1):25-7.

134. Rahman J, Rahman FZ, Rahman W, al-Suleiman SA, Rahman MS. Obstetric and gynecologic complications in women with Marfan syndrome. *J Reprod Med.* setembre 2003;48(9):723-8.

135. Meijboom LJ, Drenthen W, Pieper PG, Groenink M, van der Post JAM, Timmermans J, et al. Obstetric complications in Marfan syndrome. *Int J Cardiol.* 7 juny 2006;110(1):53-9.

136. Sundtoft I, Ulbjerg N, Steffensen R, Sommer S, Christiansen OB. Polymorphisms in Genes Coding for Cytokines, Mannose-Binding Lectin, Collagen Metabolism and Thrombophilia in Women with Cervical Insufficiency. *GOI.* 2016;81(1):15-22.

137. Warren JE, Silver RM, Dalton J, Nelson LT, Branch DW, Porter TF. Collagen 1Alpha1 and transforming growth factor-beta polymorphisms in women with cervical insufficiency. *Obstet Gynecol.* setembre 2007;110(3):619-24.

138. Kaufman RH, Adam E, Hatch EE, Noller K, Herbst AL, Palmer JR, et al. Continued follow-up of pregnancy outcomes in diethylstilbestrol-exposed offspring. *Obstet Gynecol.* octubre 2000;96(4):483-9.

139. Hardy G, Benjamin A, Abenhaim HA. Effect of induced abortions on early preterm births and adverse perinatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can.* febrer 2013;35(2):138-43.
140. Carducci B, Bhutta ZA. Care of the growth-restricted newborn. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* maig 2018;49:103-16.
141. 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.* desembre 2006;195(6):1533-7.
142. Boyd HA, Poulsen G, Wohlfahrt J, Murray JC, Feenstra B, Melbye M. Maternal contributions to preterm delivery. *Am J Epidemiol.* 1 desembre 2009;170(11):1358-64.
143. 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.* abril 2006;27(4):362-7.
144. 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.* maig 2008;31(5):549-54.
145. Grobman WA, Lai Y, Iams JD, Reddy UM, Mercer BM, Saade G, et al. Prediction of Spontaneous Preterm Birth Among Nulliparous Women With a Short Cervix. *J Ultrasound Med.* juny 2016;35(6):1293-7.
146. 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.* 2 agost 2007;357(5):462-9.
147. 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.* juliol 2011;38(1):18-31.
148. Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth \leq 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* setembre 2016;48(3):308-17.
149. 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.* 12 maig 2012;379(9828):1800-6.
150. TEMMING LA, DURST JK, TUULI MG, STOUT MJ, DICKE JM, MACONES GA, et al. Universal Cervical Length Screening: Implementation and Outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* abril 2016;214(4):523.e1-523.e8.
151. Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. *Semin Perinatol.* desembre 2017;41(8):445-51.
152. 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.* març 2016;214(3):365.e1-5.

153. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, Manuck T. The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol.* setembre 2016;215(3):B2-7.

154. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA, et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA.* 19 setembre 2001;286(11):1340-8.

155. Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A, et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* octubre 2009;201(4):375.e1-8.

156. Berghella V, Keeler SM, To MS, Althuisius SM, Rust OA. Effectiveness of cerclage according to severity of cervical length shortening: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* abril 2010;35(4):468-73.

157. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* març 2011;117(3):663-71.

158. 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.* agost 2010;203(2):128.e1-12.

159. Berghella V, Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 25 2019;9:CD007235.

160. 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.* desembre 2010;50(6):523-7.

161. To MS, Skentou C, Chan C, Zagaliki A, Nicolaides KH. Cervical assessment at the routine 23-week scan: standardizing techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol.* març 2001;17(3):217-9.

162. 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 in Obstetrics & Gynecology.* 2003;22(3):305-22.

163. Himaya E, Rhalmi N, Girard M, Tétu A, Desgagné J, Abdous B, et al. Midtrimester intra-amniotic sludge and the risk of spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol.* desembre 2011;28(10):815-20.

164. Saade GR, Thom EA, Grobman WA, Iams JD, Mercer BM, Reddy UM, et al. Cervical funneling or intra-amniotic debris and preterm birth in nulliparous women with midtrimester cervical length less than 30 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol.* desembre 2018;52(6):757-62.

165. 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.* agost 2011;38(2):205-9.

166. 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.* juliol 2017;30(13):1596-601.

167. Berghella V, Talucci M, Desai A. Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high-risk pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol.* febrer 2003;21(2):140-4.

168. Greco E, Lange A, Ushakov F, Calvo JR, Nicolaidis KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from endocervical length at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* gener 2011;31(1):84-9.

169. Souka AP, Papastefanou I, Michalitsi V, Salambasis K, Chrelias C, Salamalekis G, et al. Cervical length changes from the first to second trimester of pregnancy, and prediction of preterm birth by first-trimester sonographic cervical measurement. *J Ultrasound Med.* juliol 2011;30(7):997-1002.

170. Souka AP, Papastefanou I, Michalitsi V, Papadopoulos GK, Kassanos D. A predictive model of short cervix at 20-24 weeks using first-trimester cervical length measurement and maternal history. *Prenat Diagn.* febrer 2011;31(2):202-6.

171. Sananès N, Schuller E, Gaudineau A, Kohler M, Guerra F, Weingertner A-S, et al. What is predictive of preterm delivery in the first trimester: isthmus or cervical length? *Prenat Diagn.* setembre 2013;33(9):894-8.

172. Greco E, Gupta R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaidis KH. First-trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(3):154-61.

173. Wulff CB, Rode L, Rosthøj S, Hoseth E, Petersen OB, Tabor A. Transvaginal sonographic cervical length in first and second trimesters in a low-risk population: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* maig 2018;51(5):604-13.

174. Gascón A, Goya M, Mendoza M, Gracia-Perez-Bonfils A, Higuera T, Calero I, et al. Intraobserver and interobserver variability in first-trimester transvaginal ultrasound cervical length. *J Matern Fetal Neonatal Med.* gener 2020;33(1):136-41.

175. Papastefanou I, Kavalakis I, Pilalis A, Eleftheriades M, Souka AP. First trimester cervical length is associated with mid-trimester loss. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(1):51-4.

176. 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.* setembre 2015;46(3):377-8.

177. 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.

178. 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.

179. 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.* juliol 2018;31(14):1881-4.

180. Farràs Llobet A, Higuera T, Calero IZ, Regincós Martí L, Maiz N, Goya MM, et al. Prospective evaluation of the uterocervical angle as a predictor of spontaneous preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 20 abril 2020;

181. 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.* abril 2018;141(1):102-7.

182. 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.* octubre 2018;31(20):2717-20.

183. Parra-Saavedra M, Gómez L, Barrero A, Parra G, Vergara F, Navarro E. Prediction of preterm birth using the cervical consistency index. *Ultrasound Obstet Gynecol.* juliol 2011;38(1):44-51.

184. 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. gener* 2018;8(1):e43-50.

185. 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.* maig 2018;51(5):629-36.

186. Muller M, Aït-Belkacem D, Hessabi M, Gennisson J-L, Grangé G, Goffinet F, et al. Assessment of the Cervix in Pregnant Women Using Shear Wave Elastography: A Feasibility Study. *Ultrasound Med Biol.* novembre 2015;41(11):2789-97.

187. Hernandez-Andrade E, Maymon E, Luewan S, Bhatti G, Mehrmohammadi M, Erez O, et al. A soft cervix, categorized by shear-wave elastography, in women with short or with normal cervical length at 18-24 weeks is associated with a higher prevalence of spontaneous preterm delivery. *J Perinat Med.* 26 juliol 2018;46(5):489-501.

188. 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.* juliol 2011;37(7):1039-45.

189. Sheng JS, Schubert FP, Patil AS. Utility of volumetric assessment of cervical funneling to predict cerclage failure. *J Matern Fetal Neonatal Med.* maig 2017;30(9):1066-71.

190. Mendoza Coboleda M, Ribera I, Maiz N, Goya M, Carreras E. Cervical modifications after pessary placement in singleton pregnancies with maternal short cervical length: 2D and 3D ultrasound evaluation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(11):1442-9.

191. 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 Obstet Gynecol.* novembre 2006;28(6):761-7.
192. Yamasato K, Zalud I. Three dimensional power Doppler of the placenta and its clinical applications. *J Perinat Med.* 28 agost 2017;45(6):693-700.
193. Eastwood KA, Patterson C, Hunter AJ, McCance DR, Young IS, Holmes VA. Evaluation of the predictive value of placental vascularisation indices derived from 3-Dimensional power Doppler whole placental volume scanning for prediction of pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Placenta.* 2017;51:89-97.
194. Sato M, Noguchi J, Mashima M, Tanaka H, Hata T. 3D power Doppler ultrasound assessment of placental perfusion during uterine contraction in labor. *Placenta.* 2016;45:32-6.
195. 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.* abril 2014;33(4):673-9.
196. 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.* novembre 2011;24(11):1392-7.
197. Pates JA, Yost NP, Oliver Q, McIntire DD, Twickler DM. Magnetic resonance signal characteristics of the cervix as pregnancy advances. *Reprod Sci.* juliol 2007;14(5):440-4.
198. Hricak H, Chang YC, Cann CE, Parer JT. Cervical incompetence: preliminary evaluation with MR imaging. *Radiology.* març 1990;174(3 Pt 1):821-6.
199. 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 Obstet Gynecol.* octubre 2013;42(4):426-33.
200. Oskovi Kaplan ZA, Ozgu-Erdinc AS. Prediction of Preterm Birth: Maternal Characteristics, Ultrasound Markers, and Biomarkers: An Updated Overview. *J Pregnancy [Internet].* 10 octubre 2018 [citat 3 octubre 2020];2018. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6199875/>
201. 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.* 10 agost 2002;325(7359):301.
202. 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.
203. Tsoi E, Akmal S, Geerts L, Jeffery B, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* abril 2006;27(4):368-72.
204. Heath VC, Daskalakis G, Zagaliki A, Carvalho M, Nicolaides KH. Cervicovaginal fibronectin and

cervical length at 23 weeks of gestation: relative risk of early preterm delivery. *BJOG*. octubre 2000;107(10):1276-81.

205. Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Meis PJ, Das A, et al. The preterm prediction study: patterns of cervicovaginal fetal fibronectin as predictors of spontaneous preterm delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. juliol 1997;177(1):8-12.

206. 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*. juny 2018;97(6):657-67.

207. CONDE-AGUDELO A, ROMERO R. CERVICAL PHOSPHORYLATED INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR BINDING PROTEIN-1 TEST FOR THE PREDICTION OF PRETERM BIRTH: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Am J Obstet Gynecol*. gener 2016;214(1):57-73.

208. 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*. desembre 2019;32(23):3909-14.

209. Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHIGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2018;52(4):442-51.

210. 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*. agost 2017;43(8):1263-9.

211. Jung EY, Park JW, Ryu A, Lee SY, Cho S-H, Park KH. Prediction of impending preterm delivery based on sonographic cervical length and different cytokine levels in cervicovaginal fluid in preterm labor. *J Obstet Gynaecol Res*. febrer 2016;42(2):158-65.

212. 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*. 01 2018;159(5):2229-40.

213. Czernek L, Döchler M. Exosomes as Messengers Between Mother and Fetus in Pregnancy. *Int J Mol Sci*. 15 juny 2020;21(12).

214. Menon R, Debnath C, Lai A, Guanzon D, Bhatnagar S, Kshetrapal PK, et al. Circulating Exosomal miRNA Profile During Term and Preterm Birth Pregnancies: A Longitudinal Study. *Endocrinology*. 01 2019;160(2):249-75.

215. Fallen S, Baxter D, Wu X, Kim T, Shynlova O, Lee MY, et al. Extracellular vesicle RNAs reflect placenta dysfunction and are a biomarker source for preterm labour. *J Cell Mol Med*. maig 2018;22(5):2760-73.

216. 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.

217. 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.* novembre 2013;10(S1):S5.

218. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 06 2017;6:CD008991.

219. 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.* gener 2006;194(1):1-9.

220. Odibo AO, Berghella V, To MS, Rust OA, Althuisius SM, Nicolaidis KH. Shirodkar versus McDonald cerclage for the prevention of preterm birth in women with short cervical length. *Am J Perinatol.* gener 2007;24(1):55-60.

221. Berghella V, Szychowski JM, Owen J, Hankins G, Iams JD, Sheffield JS, et al. Suture type and ultrasound-indicated cerclage efficacy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* novembre 2012;25(11):2287-90.

222. Cook JR, Chatfield S, Chandiramani M, Kindinger L, Cacciatore S, Sykes L, et al. Cerclage position, cervical length and preterm delivery in women undergoing ultrasound indicated cervical cerclage: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178072.

223. Brix N, Secher NJ, McCormack CD, Helmig RB, Hein M, Weber T, et al. Randomised trial of cervical cerclage, with and without occlusion, for the prevention of preterm birth in women suspected for cervical insufficiency. *BJOG.* abril 2013;120(5):613-20.

224. Shennan A, Chandiramani M, Bennett P, David AL, Girling J, Ridout A, et al. MAVRIC: a multicenter randomized controlled trial of transabdominal vs transvaginal cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(3):261.e1-261.e9.

225. Berghella V, Mackeen AD. Cervical length screening with ultrasound-indicated cerclage compared with history-indicated cerclage for prevention of preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* juliol 2011;118(1):148-55.

226. Roman A, Suhag A, Berghella V. Cerclage: Indications and Patient Counseling. *Clin Obstet Gynecol.* juny 2016;59(2):264-9.

227. Visintine J, Berghella V, Henning D, Baxter J. Cervical length for prediction of preterm birth in women with multiple prior induced abortions. *Ultrasound Obstet Gynecol.* febrer 2008;31(2):198-200.

228. Crane JMG, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* maig 2008;31(5):579-87.

229. Berghella V, Pereira L, Garipey A, Simonazzi G. Prior cone biopsy: prediction of preterm birth by cervical ultrasound. *Am J Obstet Gynecol.* octubre 2004;191(4):1393-7.

230. Berghella V, Ciardulli A, Rust OA, To M, Otsuki K, Althuisius S, et al. Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* novembre

2017;50(5):569-77.

231. To MS, Alfirevic Z, Heath VCF, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet*. 5 juny 2004;363(9424):1849-53.

232. Ventolini G, Genrich TJ, Roth J, Neiger R. Pregnancy outcome after placement of «rescue» Shirodkar cerclage. *J Perinatol*. abril 2009;29(4):276-9.

233. 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*. novembre 2007;197(5):483.e1-8.

234. Ehsanipoor RM, Seligman NS, Saccone G, Szymanski LM, Wissinger C, Werner EF, et al. Physical Examination-Indicated Cerclage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. juliol 2015;126(1):125-35.

235. Shennan A, Jones B. The cervix and prematurity: aetiology, prediction and prevention. *Semin Fetal Neonatal Med*. desembre 2004;9(6):471-9.

236. Dharan VB, Ludmir J. Alternative treatment for a short cervix: the cervical pessary. *Semin Perinatol*. octubre 2009;33(5):338-42.

237. 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.

238. 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*. agost 2017;36(8):1535-43.

239. Jin X-H, Li D, Huang L-L. Cervical Pessary for Prevention of Preterm Birth: A Meta-Analysis. *Sci Rep* [Internet]. 17 febrer 2017 [citat 28 setembre 2020];7. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5314321/>

240. 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*. abril 2013;30(4):283-8.

241. 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*. 17 març 2016;374(11):1044-52.

242. 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*. 19 2017;318(23):2317-24.

243. 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*. maig 2018;51(5):573-9.

244. Sieroszewski P, Jasiński A, Perenc M, Banach R, Oszukowski P. The Arabin pessary for the treatment of threatened mid-trimester miscarriage or premature labour and miscarriage: a case series. *J Matern Fetal Neonatal Med.* juny 2009;22(6):469-72.
245. Ting YH, Lao TT, Wa Law L, Hui SYA, Chor CM, Lau TK, et al. Arabin cerclage pessary in the management of cervical insufficiency. *J Matern Fetal Neonatal Med.* desembre 2012;25(12):2693-5.
246. Förster F, Düring R, Schwarzlos G. [Therapy of cervix insufficiency--cerclage or support pessary?]. *Zentralblatt Für Gynakologie.* 1986;108(4):230-7.
247. Acharya G, Eschler B, Grønberg M, Hentemann M, Ottersen T, Maltau JM. Noninvasive cerclage for the management of cervical incompetence: a prospective study. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* febrer 2006;273(5):283-7.
248. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* juliol 2020;223(1):42-65.e2.
249. 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.* 12 juny 2003;348(24):2379-85.
250. Blackwell SC, Gyamfi-Bannerman C, Biggio JR, Chauhan SP, Hughes BL, Louis JM, et al. 17-OHPC to Prevent Recurrent Preterm Birth in Singleton Gestations (PROLONG Study): A Multicenter, International, Randomized Double-Blind Trial. *Am J Perinatol.* 2020;37(2):127-36.
251. Grobman WA, Thom EA, Spong CY, Iams JD, Saade GR, Mercer BM, et al. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in nulliparas with cervical length less than 30 mm. *Am J Obstet Gynecol.* novembre 2012;207(5):390.e1-8.
252. Winer N, Bretelle F, Senat M-V, Bohec C, Deruelle P, Perrotin F, et al. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate does not prolong pregnancy or reduce the rate of preterm birth in women at high risk for preterm delivery and a short cervix: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* abril 2015;212(4):485.e1-485.e10.
253. Wood SL, Williams BN, Szychowski JM, Owen J. The Effect of Intramuscular 17 α -Hydroxyprogesterone in Women Screened for Shortened Cervical Length. *Am J Perinatol.* 2020;37(7):659-65.
254. 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.* febrer 2018;218(2):161-80.
255. Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* juliol 2018;219(1):10-25.
256. Hezelgrave NL, Watson HA, Ridout A, Diab F, Seed PT, Chin-Smith E, et al. Rationale and design of

SuPPoRT: a multi-centre randomised controlled trial to compare three treatments: cervical cerclage, cervical pessary and vaginal progesterone, for the prevention of preterm birth in women who develop a short cervix. *BMC Pregnancy Childbirth*. 21 2016;16(1):358.

257. Care A, Muller-Myhsok B, Olearo E, Todros T, Caradeux J, Goya M, et al. Should phenotype of previous preterm birth influence management of women with short cervix in subsequent pregnancy? Comparison of vaginal progesterone and Arabin pessary. *Ultrasound Obstet Gynecol*. abril 2019;53(4):529-34.

258. Sakai M, Shiozaki A, Tabata M, Sasaki Y, Yoneda S, Arai T, et al. Evaluation of effectiveness of prophylactic cerclage of a short cervix according to interleukin-8 in cervical mucus. *Am J Obstet Gynecol*. gener 2006;194(1):14-9.

259. Toaff R, Toaff ME, Ballas S, Ophir A. Cervical incompetence: diagnostic and therapeutic aspects. *Isr J Med Sci*. gener 1977;13(1):39-49.

260. Zlatnik FJ, Burmeister LF, Feddersen DA, Brown RC. Radiologic appearance of the upper cervical canal in women with a history of premature delivery. II. Relationship to clinical presentation and to tests of cervical compliance. *J Reprod Med*. agost 1989;34(8):525-30.

261. Hassan SS, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, Treadwell MC, et al. Patients with an ultrasonographic cervical length ≤ 15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. juny 2000;182(6):1458-67.

262. Iams JD, Johnson FF, Sonek J, Sachs L, Gebauer C, Samuels P. Cervical competence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am J Obstet Gynecol*. abril 1995;172(4 Pt 1):1097-103; discussion 1104-1106.

263. Reusch LM, Feltovich H, Carlson LC, Hall G, Campagnola PJ, Eliceiri KW, et al. Nonlinear optical microscopy and ultrasound imaging of human cervical structure. *J Biomed Opt*. març 2013;18(3):031110.

264. Alfirevic Z, Stampalija T, Roberts D, Jorgensen AL. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 18 abril 2012;(4):CD008991.

265. Beta J, Akolekar R, Ventura W, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11-13 weeks. *Prenatal Diagnosis*. gener 2011;31(1):75-83.

266. Newcomer J. Pessaries for the treatment of incompetent cervix and premature delivery. *Obstet Gynecol Surv*. juliol 2000;55(7):443-8.

267. Quaas L, Hillemanns HG, du Bois A, Schillinger H. [The Arabin cerclage pessary--an alternative to surgical cerclage]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. juny 1990;50(6):429-33.

268. Koullali B, van Kempen LEM, van Zijl MD, Naaktgeboren CA, Schuit E, Bekedam DJ, et al. A multi-centre, non-inferiority, randomised controlled trial to compare a cervical pessary with a cervical cerclage in the prevention of preterm delivery in women with short cervical length and a history of preterm birth - PC study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 06 2017;17(1):215.

269. Papastefanou I, Pilalis A, Kappou D, Souka AP. Cervical length at 11-40 weeks: unconditional and conditional longitudinal reference ranges. *Acta Obstet Gynecol Scand.* desembre 2016;95(12):1376-82.

Annexos

13. ANNEXOS

ANNEX 1: DICTAMEN DEL COMITÈ D'ÈTICA



Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 38 91
Fax 93 489 41 80
ceic@vhir.org

ID-RTF065

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Doña Mireia Navarro Sebastián, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron,

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 217 el pasado 24/01/2014 y evaluó el proyecto de investigación PR(AMI)284/2013, con fecha 01/11/2013, titulado "*Pesario cervical vs Cerclaje en pacientes con incompetencia cervical*" que tiene como investigador principal a la Dra. Andrea Gascón Portales del Servicio de Obstetricia de nuestro Centro.

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

DICTAMEN FAVORABLE

ANNEX 2: INFORMACIÓ PER A LA PACIENT SOBRE L'ESTUDI CEPEIC

CEPEIC: CERCLAJE vs. PESARIO CERVICAL EN GESTANTES CON INSUFICIENCIA CERVICAL

Proyecto de investigación titulado: **CERCLAJE vs. PESARIO CERVICAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CERVICAL**

Investigadora principal: Dra. *Gascón Portalés*

Servicio Alto Riesgo Obstétrico, Obstetricia. Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona

INFORMACIÓN A LA PACIENTE

Por sus antecedentes obstétricos y/o su longitud cervical acortada tiene mayor riesgo de aborto tardío o parto pretérmino. Esta situación puede conllevar secuelas importantes debidas a la prematuridad o muerte neonatal.

El tratamiento actual para la insuficiencia cervical es el cerclaje cervical, que consiste en colocar una sutura en el cuello uterino para evitar su apertura. Esta técnica no está exenta de riesgos y se realiza en quirófano bajo anestesia regional. Existe un mecanismo que habitualmente se usa para la prevención del parto pretérmino que es el pesario cervical. Este es un anillo de silicona que se coloca alrededor del cuello uterino a través de la vagina sin necesidad de intervención quirúrgica.

Este estudio pretende valorar la eficacia del pesario cervical en mujeres con diagnóstico de insuficiencia cervical.

El estudio en el que le proponemos participar conlleva realizar el seguimiento de su embarazo en la clínica de prematuridad de nuestro hospital. Incluiremos a las gestantes de manera aleatoria en dos grupos: a un grupo se le colocará el pesario cervical, y a otro grupo se le realizará el cerclaje cervical. Su médico no intervendrá en este proceso de inclusión. Usted tendrá una probabilidad del 50% de recibir cada uno de los procedimientos contemplados en este estudio.

No hay descritos efectos adversos respecto al pesario, únicamente aumenta el flujo vaginal en un grupo de pacientes en las que se les ha colocado.

Cuando finalice el estudio, los resultados serán publicados. Si observamos que el uso del pessario ha sido efectivo, podría utilizarse en el futuro para la prevención del aborto tardío o parto pretérmino en las gestantes con incompetencia cervical.

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. El acceso a dicha información quedará restringido al personal designado al defecto 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, la Dra. Gascón o Dra. Goya del Servicio de Obstetricia, Tel. **93. 4893185**.

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.

ANNEX 3: CONSENTIMENT INFORMAT

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Numero del Centro:

Identificación de la paciente para este estudio:

Título del estudio:

CEPEIC: CERCLAJE vs. PESARIO CERVICAL EN GESTANTES CON INSUFICIENCIA CERVICAL

1.- He leído y entendido la hoja informativa para el estudio arriba mencionado.

2.- Mi participación es voluntaria y tengo la libertad de renunciar a seguir en el estudio en el momento que así lo decida, sin tener que dar explicación alguna, y sin que mi atención médica y derechos legales pudieran estar afectados.

3.-Acepto formar parte del estudio arriba mencionado.

Nombre:

DNI:

Firma:

Nombre del Testigo:

DNI:

Firma:

Fecha:

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, los resultados que se obtengan de este estudio podrían beneficiar en un futuro a otras pacientes gestantes con cuello uterino corto y contribuir a un mejor conocimiento de esta situación.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y no necesita aceptar la inclusión en el presente estudio para recibir los cuidados médicos que requiera y que se utilizan en la práctica habitual en estas situaciones.

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. El acceso a dicha información quedará restringido al personal designado al defecto 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.

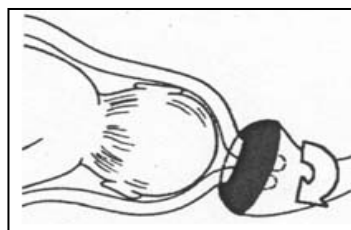
Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, la Dra. Gascón o Dra. Goya del Servicio de Obstetricia, Tel. **93. 4893185**.

ANNEX 4: INFORMACIÓ PER A LA PACIENT ALEATORITZADA A GRUP PESSARI

CEPEIC: CERCLAJE vs. PESARIO CERVICAL EN GESTANTES CON INSUFICIENCIA CERVICAL

DOCUMENTO INFORMATIVO: PESARIO

El pesario cervical (Arabin et al, fig. 1-3) es un anillo de silicona, que se coloca alrededor del cuello uterino a través de la vagina, sin necesidad de intervención quirúrgica. Este anillo corrige el ángulo del cuello uterino, evitando que se acorte, tal como se ha mostrado en estudios recientes. Por ello, en este hospital estamos utilizando este anillo en pacientes con cérvix corto intentando prevenir un parto prematuro.



El manejo ante una paciente portadora de un pesario cervical será similar a aquella paciente a la que se le ha colocado un cerclaje cervical. **Será necesario realizar una medición de longitud cervical para el seguimiento habitual de estas pacientes. Es probable que la paciente refiera mayor cantidad de flujo vaginal debido a la colocación del pesario, sin que requiera por ello mayor número de controles y/o cultivos vaginales.**

En caso de que la paciente presente **dinámica uterina**, ésta será inhibida con uterolíticos según el protocolo vigente en cada centro hospitalario.

En caso de **acortamiento cervical progresivo > 50% y/o dilatación cervical**, se valorará retirar el pesario y la colocación de un cerclaje cervical de emergencia.

En caso de **ruptura prematura de membranas**, el manejo será expectante, con la toma de cultivos según protocolo vigente, sin necesidad de retirar pesario, exceptuando aquellas que presenten signos de corioamnionitis.

En caso de **sangrado**, se valorará la procedencia y cantidad del mismo, retirándose pesario en caso de sangrado igual o mayor que regla procedente de cavidad uterina.

En conclusión, las indicaciones para retirar el pesario serán principalmente:

- 1) Dinámica uterina que no cede a tratamiento uterolítico.
- 2) Acortamiento cervical progresivo > 50% y/o dilatación cervical.
- 3) Corioamnionitis.
- 4) Sangrado vaginal igual o mayor que regla procedente de cavidad uterina.

Para cualquier aclaración o duda, no dude en contactar con la Dra. María Goya (mgoya@vhebron.net, 93-4893185) o con la Dra. Andrea Gascón (agascon@vhebron.net, 93-4893185).

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, los resultados que se obtengan de este estudio podrían beneficiar en un futuro a otras pacientes gestantes con cuello uterino corto y contribuir a un mejor conocimiento de esta situación. Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y no necesita aceptar la inclusión en el presente estudio para recibir los cuidados médicos que requiera y que se utilizan en la práctica habitual en estas situaciones.

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. El acceso a dicha información quedará restringido al personal designado al defecto 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.

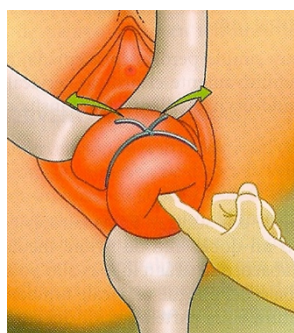
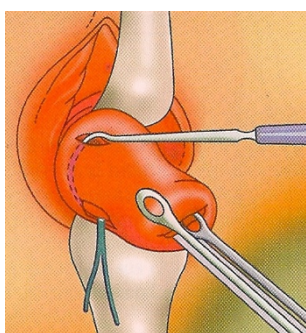
De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará. Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, la Dra. Gascón o Dra. Goya del Servicio de Obstetricia, Tel. **93. 4893185**.

ANNEX 5: INFORMACIÓ PER A LA PACIENT ALEATORITZADA A GRUP CERCLATGE

CEPEIC: CERCLAJE vs. PESARIO CERVICAL EN GESTANTES CON INSUFICIENCIA CERVICAL

DOCUMENTO INFORMATIVO: CERCLAJE CERVICAL

El cerclaje cervical es una sutura que se coloca alrededor del cuello uterino para evitar su apertura (Fig. 1-2). Se realiza en quirófano bajo anestesia regional. Es el tratamiento convencional para la insuficiencia cervical. El objetivo del cerclaje es reforzar el cérvix a nivel del orificio cervical interno (OCI) y secundariamente alargarlo para así impedir la pérdida gestacional.



El manejo ante una paciente portadora de un cerclaje cervical será similar a aquella paciente a la que se le ha colocado un pesario cervical. **Será necesario realizar una medición de longitud cervical para el seguimiento habitual de estas pacientes.**

En caso de que la paciente presente **dinámica uterina**, ésta será inhibida con uterolíticos según el protocolo vigente en cada centro hospitalario.

En caso de **ruptura prematura de membranas**, el manejo será expectante, con la toma de cultivos según protocolo vigente, sin necesidad de retirar el cerclaje, exceptuando aquellas que presenten signos de corioamnionitis.

En caso de **sangrado**, se valorará la procedencia y cantidad del mismo, retirándose el cerclaje en caso de sangrado igual o mayor que regla procedente de cavidad uterina.

En conclusión, las indicaciones para retirar el cerclaje serán principalmente:

- 1) Dinámica uterina que no cede a tratamiento uterolítico.
- 2) Corioamnionitis.
- 3) Sangrado vaginal igual o mayor que regla procedente de cavidad uterina.

Para cualquier aclaración o duda, no dude en contactar con la Dra. María Goya (mgoya@vhebron.net, 93-4893185) o con la Dra. Andrea Gascón (agascon@vhebron.net, 93-4893185).

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, los resultados que se obtengan de este estudio podrían beneficiar en un futuro a otras pacientes gestantes con cuello uterino corto y contribuir a un mejor conocimiento de esta situación.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y no necesita aceptar la inclusión en el presente estudio para recibir los cuidados médicos que requiera y que se utilizan en la práctica habitual en estas situaciones.

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. El acceso a dicha información quedará restringido al personal designado al defecto 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.

ANNEX 6: ENQUESTA DE SATISFACCIÓ DE LES PACIENTS PORTADORES DE PESSARI

Puntúe del 0 (ninguno) ... al 10 (intenso)

ENCUESTA DE COLOCACIÓN

1.- ¿Sensación de peso o descenso antes de colocar pessario?

2.- ¿Sensación de aumento de flujo antes de colocar pessario?

3.- ¿Dolor durante la colocación?

ENCUESTA DE MANTENIMIENTO

4.- ¿Molestias en bajo vientre o incomodidad?

5.- ¿Sensación de peso o descenso después de colocar pessario?

6.- ¿Sensación de aumento de flujo después de colocar pessario?

ENCUESTA DE RETIRADA

7.- ¿Dolor durante la retirada?

8.- ¿Se colocaría el pessario otra vez? 1.Si 2.No

9.- ¿Lo recomendaría a una amiga? 1.Si 2.No

OTRAS CONSIDERACIONES QUE CREA OPORTUNAS:

ANNEX 7: ENQUESTA DE SATISFACCIÓ DE LES PACIENTS PORTADORES DE CERCLATGE

Puntúe del 0 (ninguno) ... al 10 (intenso)

ENCUESTA DE COLOCACIÓN

1.- ¿Sensación de peso o descenso antes de colocar cerclaje?

2.- ¿Sensación de aumento de flujo antes de colocar cerclaje?

3. ¿Dolor durante la colocación?

4.- ¿Incomodidad por el hecho de requerir ingreso hospitalario?

ENCUESTA DE MANTENIMIENTO

5.- ¿Molestias en bajo vientre o incomodidad?

6.- ¿Sensación de peso o descenso después de colocar cerclaje?

7.- ¿Sensación de aumento de flujo después de colocar cerclaje?

ENCUESTA DE RETIRADA

8.- ¿Dolor durante la retirada?

9.- ¿Se colocaría el cerclaje otra vez? 1.Si 2.No

10.- ¿Lo recomendaría a una amiga? 1.Si 2.No

OTRAS CONSIDERACIONES QUE CREA OPORTUNAS:

ANNEX 8: ABSTRACT DE L'ARTICLE DE L'ESTUDI CEPEIC (pendent de publicar)

CEPEIC: CErclage vs. cervical PEssary in pregnant women with Cervical Insufficiency

Authors: Gascón, A., Goya, M., Vargas, M., Brick, M., Maiz, N., Carreras, E.

Background: Cervical Insufficiency (CI) is used to describe painless cervical dilation leading to recurrent pregnancy losses in the second trimester or Preterm Births (PB) in otherwise normal pregnancies. Cervical pessary and cervical cerclage are both considered preventive treatments in women at risk for PB. This study aims to assess the feasibility of conducting a future Randomised Controlled Trial (RCT) focused on evaluating the potential effectiveness of the cervical pessary compared with cerclage. Specifically, in terms of reducing the PB rate before 37 Weeks of Gestation (WG) in women with previous PB due to CI, or in those with previous PB and a short cervix in their current pregnancy.

Methods/Design: We conducted a prospective, multicentre, open-label, pilot RCT. Enrolees were women with singleton pregnancies between 12+0 and 25+6 WG and previous PB due to CI, or previous PB and short cervical length (≤ 25 mm) in their current pregnancy. Eligible women were randomised to cervical cerclage or Arabin pessary. The primary outcome was the spontaneous PB rate before 37 WG.

Results: 58 pregnant women were included; 28 (48%) in the cerclage group and 30 (52%) in the pessary group. There were no significant differences were found, neither between both groups in the rates of spontaneous delivery before 37, 34 and 28 WG, nor in the rates of maternal and neonatal outcomes. The incidence of some secondary effects, related with the insertion and the withdrawal of the cerclage, was significantly higher compared to the pessary (vaginal bleeding: 50% vs. 3.3%, $p=0.0001$; pain: 81.5% vs. 51.9%, $p=0.042$). Cervical pessary is a cheaper intervention compared to cerclage ($p<0.001$).

Conclusions: Cervical pessary used in pregnant women with CI has a similar effect on the prevention of prematurity compared to cerclage. Moreover, it is associated with less secondary effects and it represents a cheaper intervention. It would be feasible, based on the results of this previous study, to conduct a future RCT comparing cervical pessary with cervical cerclage in this group of patients.

