

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

EFFECTOS DEL USO DE PESARIO SOBRE EL PARTO PRETÉRMINO ESPONTÁNEO
EN EMBARAZOS GEMELARES

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado en Ginecología y Obstetricia
para optar al grado y título de Doctorado Académico en
Ginecología y Obstetricia

Dr. Sergio Francisco Vargas Mora

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

Dedicatoria

Dedico este trabajo a mi familia y esposo que me apoyaron en este proceso.

Agradecimiento

Agradezco a mis profesores que me ayudaron y enseñaron durante el proceso de formación.

Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado de Ginecología y Obstetricia

Dr. Alexander Álvarez González
Tutor Guía

Dra. Virya Elena Castro Acuña
Lectora 1

Dra. Sandra María Vargas Lejarza
Lectora 2

Director Programa de Posgrado en la Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Sergio Francisco Vargas Mora
Sustentante

Tabla de contenidos

Dedicatoria	ii
Agradecimiento	iii
Tabla de contenidos	v
Resumen	vi
Abstract	vii
Lista de tablas y gráficos	viii
Introducción	1
Objetivos	2
Metodología	2
Resultados	8
Discusión	16
Conclusiones	17
Referencias	18

RESUMEN

Introducción. El parto pretérmino constituye la principal causa de mortalidad y morbilidad perinatal, el parto pretérmino es aún más frecuente en el embarazo gemelar. La efectividad de las medidas preventivas como el cerclaje y la progesterona es dudosa en las pacientes con embarazo gemelar. Por su parte queda pendiente determinar el papel del pesario cervical en la prevención del parto pretérmino gemelar

Objetivos. Determinar los efectos de la colocación de pesario cervical en la prevención del parto pretérmino espontáneo en embarazo gemelar.

Metodología. Se realizaron búsquedas de estudios aleatorizados en la Librería Nacional de medicina (NIH) PUBMED, en el Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (latindex.org) y ensayos clínicos en Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Criterios de selección. Ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron pacientes embarazadas con embarazo gemelar biamniótico que recibieron como medida única de profilaxis de parto pretérmino la colocación de pesario cervical en comparación con manejo expectante.

Recolección de datos y análisis. El autor trabajó independientemente y realizó una revisión sistemática de todos los estudios potencialmente elegibles evaluando el riesgo de sesgo y llevando a cabo la extracción de datos.

Resultados. Se incluyeron 5 estudios que involucraron a 1807 participantes en donde se evaluó el parto pretérmino espontáneo antes de las 34 semanas, y un agregado de resultados perinatales adversos compuesto por muerte neonatal, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, síndrome de distrés respiratorio y retinopatía neonatal.

La evaluación global de los estudios en relación con el parto a pretérmino no evidenció asociación significativa (RR:0,87 IC95%:0,72-1,04) tampoco se demostró un beneficio en reducción de riesgo neonatal (muerte neonatal, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, síndrome de distres respiratorio, retinopatía neonatal)

Conclusiones. El embarazo gemelar presenta un riesgo aumentado de parto pretérmino y morbilidad y mortalidad neonatal. Los estudios analizados no sugieren una disminución del riesgo de parto pretérmino mediante la utilización profiláctica de pesario cervical, sin embargo, la heterogeneidad de los estudios limita la capacidad de realizar recomendaciones al respecto.

No se evidenció un efecto significativo sobre los resultados adversos neonatales analizados

ABSTRACT

Introduction. Preterm birth is the leading cause of neonatal morbidity and mortality; twin pregnancy is associated with a higher rate of preterm birth. The efficacy of preventive treatments such progesterone and cervical cerclage is doubtful in twin pregnancies. The efficacy of cervical pessaries in the prevention of preterm birth remains unclear.

Objectives. Determine the effect of cervical pessaries in the prevention of spontaneous preterm birth in twin pregnancies.

Methodology. Search for randomized controlled trials in the National Library of Medicine (NIH) PUBMED, in the Regional Online Information System for Scientific Journals of Latin America, the Caribbean, Spain and Portugal (latindex.org) and clinical trials in Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Selection criteria. Randomized clinical trials evaluating pregnant patients with twin diamniotic pregnancies comparing cervical pessary with expectant management.

Data collection and analysis. The author worked independently and performed a systematic review of all potentially eligible studies evaluating risk of bias and conducting data extraction.

Results. Five studies involving 1807 participants were included. The rate of spontaneous preterm birth was evaluated and also fetal mortality and morbidity. The evaluation shows no significant improvement in the prevention of preterm birth (RR:0,87 CI95%:0,72-1,04)

Conclusions. Twin pregnancies are associated with the highest rate of preterm birth and neonatal mortality and morbidity. The analyzed trials do not suggest a benefit from the use of prophylactic pessary for the prevention of preterm birth, however the heterogeneity of the trials restricts the capacity of this result. There is no significant benefit in neonatal morbidity and mortality in this analysis.

Lista de cuadros y figuras

Cuadro 1 Características de estudios de evaluación efectos del pesario en pacientes con embarazo gemelar.....	4
Cuadro 2: Características de pacientes según grupo de comparación y estudio para evaluación efectos del pesario	9
Figura 1: Evaluación de uso de pesario vs control para el desarrollo de parto pretérmino en pacientes con embarazo gemelar.....	11
Figura 2: Evaluación de uso de pesario vs control para el desarrollo de muerte neonatal en pacientes con embarazo gemelar.....	12
Figura 3: Evaluación de uso de pesario vs control para el desarrollo de hemorragia intraventricular en pacientes con embarazo gemelar.....	13
Figura 4: Evaluación de uso de pesario vs control para el desarrollo de enterocolitis necrotizante en pacientes con embarazo gemelar.....	14
Figura 5: Evaluación de uso de pesario vs control para el desarrollo de síndrome de distrés respiratorio en pacientes con embarazo gemelar.....	15
Figura 6: Evaluación de uso de pesario vs control para el desarrollo de retinopatía en pacientes con embarazo gemelar.....	16

INTRODUCCION

El parto pretérmino espontáneo representa un problema de salud global, constituyendo una causa mayor de mortalidad y morbilidad neonatal (1,2). Este síndrome tiene varias etiologías: factores uterinos, activación membranas deciduales y maduración cervical precoz (3).

El embarazo gemelar presenta un aumento a nivel mundial asociado al aumento de las terapias de reproducción asistida y de la edad a la cual se presenta la primera gestación (4). El embarazo múltiple es un factor de riesgo mayor para parto pretérmino, hasta 50-60% de mujeres con embarazos múltiples presenta un parto pretérmino (5,6).

Actualmente en los embarazos con producto único que presentan cérvix corto la progesterona vaginal y el cerclaje cervical han demostrado su eficiencia en reducir el número de partos pretérmino (7,8,9). Sin embargo, ninguno de estos ha demostrado eficacia para reducir el parto pretérmino en embarazos gemelares (7,9).

El pesario cervical es una estrategia terapéutica no invasiva para prevenir el parto pretérmino (10). El mecanismo de acción del pesario es controversial, probablemente actúa elongando el cérvix y dirigiéndolo hacia atrás e incrementando el ángulo cérvico uterino. Dicha acción fortalece el canal cervical y reduce el contacto de las membranas ovulares con la vagina (10-12).

Varios estudios aleatorizados se han realizado con el fin de definir el papel del pesario cervical en el manejo del embarazo gemelar, pero permanecen sin lograr un resultado definitivo debido a múltiples motivos incluidos la heterogeneidad de los resultados (13-

17). El análisis de los datos para esta población de alto riesgo en necesidad de medidas terapéuticas preventivas permanece vigente.

OBJETIVOS

Primario

Determinar el efecto del pesario cervical en la prevención del parto pretérmino en embarazo gemelar biamniótico.

Secundarios

Determinar el efecto del pesario cervical sobre el resultado neonatal valorado por un compuesto que comprende: muerte neonatal, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, síndrome de distrés respiratorio y retinopatía neonatal, en pacientes con embarazo gemelar biamniótico.

METODOLOGÍA

Criterios de inclusión

Se incluyeron los ensayos aleatorizados que compararon la utilización de pesario cervical en comparación con manejo expectante, en pacientes con embarazo gemelar biamniótico.

Tipo de participantes

Mujeres con embarazo gemelar biamniótico

Tipo de resultado

Primario: Parto pretérmino espontáneo antes de las 34 semanas en paciente con embarazo gemelar

Secundario: resultado neonatal valorado por un compuesto que comprende: muerte neonatal, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, síndrome de distrés respiratorio y retinopatía neonatal

Método de búsqueda

Se realizaron búsquedas de estudios a controlados aleatorizados en la Librería Nacional de medicina (NIH) PUBMED, en el Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (latindex.org) y ensayos clínicos en Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Selección de estudios

El autor trabajó independientemente y realizó una revisión sistemática de todos los estudios potencialmente elegibles que resultaron del método de búsqueda electrónica.

Se seleccionaron 5 estudios aleatorizados, debido a las características del dispositivo no se puede solicitar enmascaramiento, la caracterización de los estudios analizados se encuentra descrito en el cuadro 1(18-22).

Cuadro 1 Características de estudios de evaluación efectos del pesario en pacientes con embarazo gemelar

	Berghella 2017(18)	Goya 2015(19)	Merced 2019(20)	Nicolaidis 2015(21)	Groussolles 2022(22)
Criterios de inclusión	Pacientes gestantes de 18 a 50 años. Embarazo gemelar bicoriónico o monocoriónico o biamniótico Edad gestacional 18s 0d a 27s 6d Longitud cervical ultrasonográfica menor o igual a 30mm	Pacientes con embarazo gemelar de 18 a 22 semanas Longitud cervical ultrasonográfica menor o igual a 25mm	Pacientes con embarazo gemelar y acortamiento cervical, posterior a un evento de amenaza de parto pretérmino Longitud cervical menor a 20 mm entre edad gestacional 24s 0d y	Pacientes con embarazo gemelar. Edad gestacional entre 20s0d y 24s6d.	Pacientes con embarazo gemelar asintomático bicoriónico o monocoriónico Edad gestacional entre 16s0d y 24s0d Longitud cervical menor a 35mm

			29s6d, o menor a 10mm entre 30s 0d y 33s6d		
Criterios de exclusión	Embarazo único. Embarazo múltiple magnitud superior a gemelar. Embarazo gemelar monoamniótico. Síndrome transfusión feto-feto. Restricción crecimiento intrauterino selectivo temprano. Ruptura membranas ovulares.	Anormalidades fetales mayores. Contracciones uterinas regulares dolorosas. Sangrado vaginal activo. Ruptura de membranas ovulares. Placenta previa. Conización cervical Cerclaje cervical	Sospecha corioamniotitis o cultivo de líquido amniótico positivo Longitud cervical mayor a 20mm entre semana 24 y 29 o mayor a 10mm entre semana 30 y 34 Contracciones uterinas regulares a pesar de terapia tocolítica.	Edad materna menor 16 años Muerte fetal. Defecto fetal mayor. Síndrome transfusión feto-feto severo. Restricción selectiva del crecimiento intrauterino. Contracciones uterinas regulares dolorosas. Ruptura de membranas ovulares	Embarazo monoamniótico. Placenta previa. Malformación uterina. Conización previa Enfermedad materna crónica Cerclaje in situ Tratamiento con progesterona al momento inclusión.

	Anomalía estructural fetal letal. Cromosomopatía fetal. Cerclaje cervical in situ o plan de colocarlo Sospecha corioamnionitis. Placenta previa				Sangrado vaginal activo Ruptura de membranas ovulares. Dilatación cervical o membranas visibles. Conización cervical. Placenta previa. Cerclaje cervical in situ		previo a la aleatorización. Cerclaje cervical in situ		Síndrome transfusión feto-feto. Malformación fetal mayor. Discordancia peso fetal superior al 40%	
Tratamiento	Peso	Control	Peso	Control	Peso	Control	Peso	Control	Peso	Control
Participantes	23	23	68	66	67	65	590	590	157	158
Objetivo primario	Parto pretérmino antes 34 semanas		Parto pretérmino espontaneo antes de las 34 semanas		Parto pretérmino espontaneo antes de las 34 semanas		Parto pretérmino espontaneo antes de las 34 semanas		Resultado neonatal conjugado: muerte neonatal, hemorragia	

					intraventricular, enterocolitis necrotizante, síndrome de distres respiratorio, retinopatía neonatal
Objetivos secundarios	Resultado neonatal conjugado: muerte neonatal, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, síndrome de distres respiratorio, retinopatía neonatal	Resultado neonatal conjugado: muerte neonatal, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, síndrome de distres respiratorio, retinopatía neonatal	Resultado neonatal conjugado: muerte neonatal, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, síndrome de distres respiratorio, retinopatía neonatal	Resultado neonatal conjugado: muerte neonatal, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, síndrome de distres respiratorio, retinopatía neonatal	Parto pretérmino espontaneo antes de las 34 semanas

RESULTADOS

El metaanálisis fue realizado con la inclusión de cinco estudios que cumplieron con los criterios de selección planteados. Se incluyen un total de 1807 pacientes, 1180 en el grupo de mayor tamaño con 590 asignados a pesario y 590 a control, y 56 pacientes (23 por grupo) para el estudio de menor tamaño.

La edad materna promedio se presentó en el rango de 27,0 a 37,0 años para el grupo al que se le aplicó el pesario y en el rango entre 31,5 y 36,0 años para el grupo control.

Dentro de las características gineco obstétricas, la condición de nulípara se presentó en el grupo con pesario entre 13,4% y el 61,5% y entre el 43,1% y el 65,2% para el grupo control. Con el antecedente de parto pretérmino previo durante la gestación documentado en el rango de 0,0% y 35,9% para el grupo expuesto y entre 7,6% a 33,4% para el grupo de comparación.

El fumado se documentó entre el 0,0% al 14,9% para el grupo expuesto al pesario y de 4,3% a 13,8% en el grupo control. El antecedente de concepción espontánea fue documentado para el grupo con exposición al pesario entre el 65,0 al 82,6% en el grupo de pacientes con pesario y en el rango entre el 43,5% y el 69,7% en el grupo control.

La clasificación del embarazo fue monocoriónico para el grupo con pesario en el rango desde 18,0% a 28,7% y bicoriónico entre el 71,3% y el 87,3%; en comparación con el grupo control que se documentó entre el 18,1% a 32,3% y 67,7% a 81,8%, respectivamente.

Cuadro 2: Características de pacientes según grupo de comparación y estudio para evaluación efectos del pesario

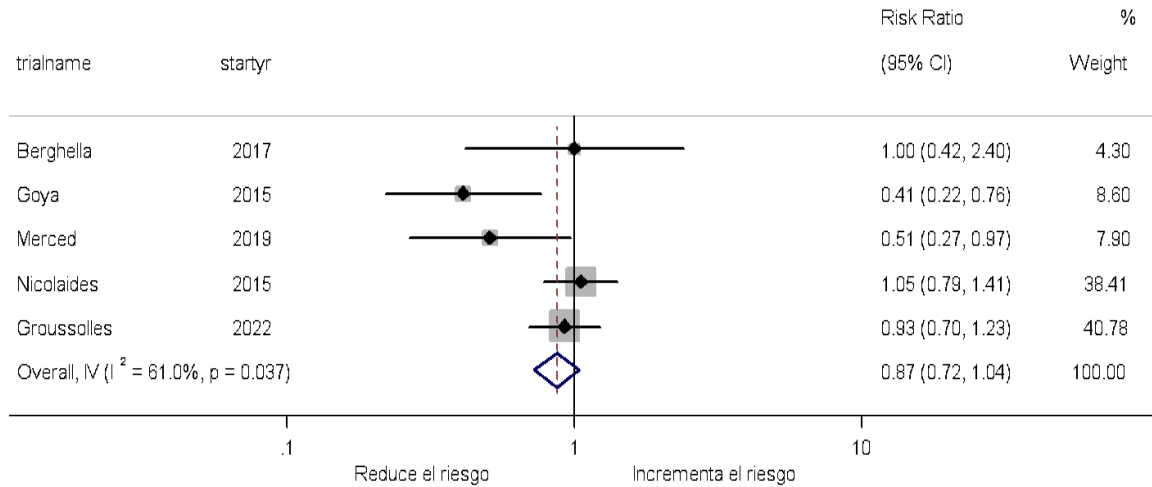
Características	Berghella et al, 2017		Goya et al, 2015		Merced et al, 2019		Nicolaidis et al, 2015		Groussolles et al, 2022	
	Pesar io	Contr ol	Pesar io	Contr ol	Pesar io	Contr ol	Pesari o	Contr ol	Pesari o	Cont rol
N	23	23	68	66	67	65	590	590	157	158
Edad materna (años)	27,0	32,9	35,4	35,9	37,0	36,0	33,1	33,2	30,9	31,5
Nulípara	11(4 7,8)	15(65 ,2)	31(45 ,6)	29(43 ,9)	30(13 ,4)	28(43 ,1)	363(6 1,5)	360(6 1,0)	96(61 ,1)	93(5 8,9)
Parto pretérmino o previo	0(0,0)	3(13, 0)	11(16 ,2)	12(18 ,2)	9(13, 4)	10(15 ,4)	207(3 5,1)	197(3 3,4)	14(8, 9)	12(7, 6)
Fumado durante gestación	0(0,0)	1(4,3)	10(14 ,7)	9(13, 6)	10(14 ,9)	9(13, 8)	45(7,6)	53(9,0)	17(10 ,8)	16(1 0,1)
Concepci ón espontan ea	19(8 2,6)	10(43 ,5)	47(69 ,1)	46(69 ,7)	45(67 ,2)	45(69 ,2)	373(6 3,2)	366(6 2,0)	102(6 5,0)	100(63,3)
Bicoriónc o	18(8 7.3)	18(78 .3)	55(80 .9)	54(81 ,8)	55(82)	52(80)	479(8 1.2)	479(8 1.2)	112(7 1.3)	107(67.7)

Monocorionico	5(21.7)	5(21.7)	13(19.1)	12(18.1)	12(18.1)	13(18.8)	111(18.8)	111(18.8)	45(28.7)	51(32.3)
---------------	---------	---------	----------	----------	----------	----------	-----------	-----------	----------	----------

Parto pretérmino

El parto pretérmino correspondió a un evento evaluado en los cinco estudios incluidos y en los cuales se documentaron casos para ambos grupos de comparación en todos los estudios. Se evidenció que dos de los cinco estudios demostraron un efecto protector del pesario para el desarrollo de parto pretérmino en los estudios de Goya (RR:0,41 IC95%:0,22-0,76) y Merced (RR:0,51 IC95%:0,27-0,97); sin demostrarse asociación significativa en los restantes estudios. La evaluación global de los estudios en relación con el parto pretérmino no evidenció asociación significativa (RR:0,87 IC95%:0,72-1,04). La evaluación del I^2 como medida de heterogeneidad fue de 61,0% la cual resultó ser estadísticamente significativa. F

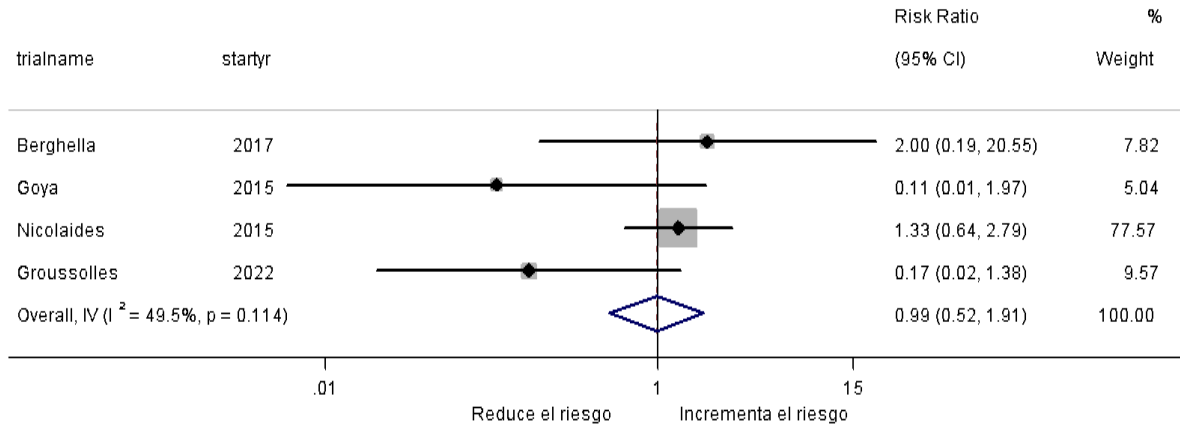
Figura 1: Evaluación de uso de pesario vs control para el desarrollo de parto pretérmino en pacientes con embarazo gemelar



Muerte neonatal

Con respecto a la evaluación de la indicación y colocación del pesario en relación con la muerte neonatal como evento bajo estudio, tres de los estudios evaluados reportaron casos con esta condición, los cuales fueron los que pudieron ser incluidos para la determinación en general. De los tres estudios evaluados ninguno de forma individual demostró asociación significativa con la muerte neonatal, lo cual ante el estimado general no se evidencia asociación significativa (RR:1,04 IC95%:0,61-1,76). La evaluación de la heterogeneidad entre los estudios evidenció ser de 0,0% sin presencia de significancia demostrada (p=0,457).

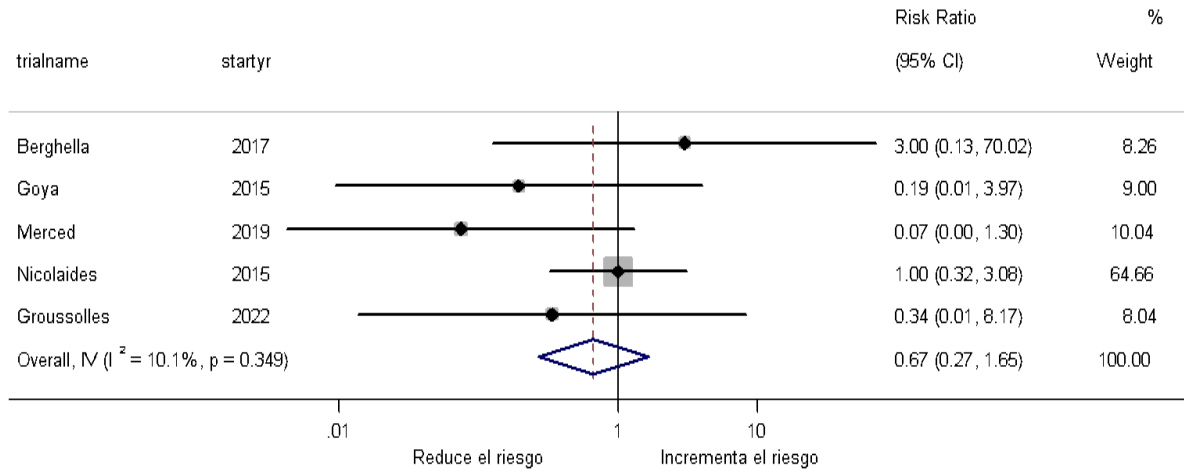
Figura 3: Evaluación de uso de pesario vs control para el desarrollo de hemorragia intraventricular en pacientes con embarazo gemelar



Enterocolitis necrotizante

Con respecto a la determinación de la asociación del uso de pesario en relación con la presencia de enterocolitis necrotizante ninguno de los estudios de forma individualizada demostró asociación significativa con esta condición y el uso del dispositivo. La evaluación general no evidenció asociación significativa (RR:0,67, IC95%:0,27-1,65) y la determinación de 10,1% para la heterogeneidad de los estudios sin que resultara significativa ($p=0,349$). Los estudios con cero casos en alguna de las determinaciones fueron incluidos con corrección por continuidad.

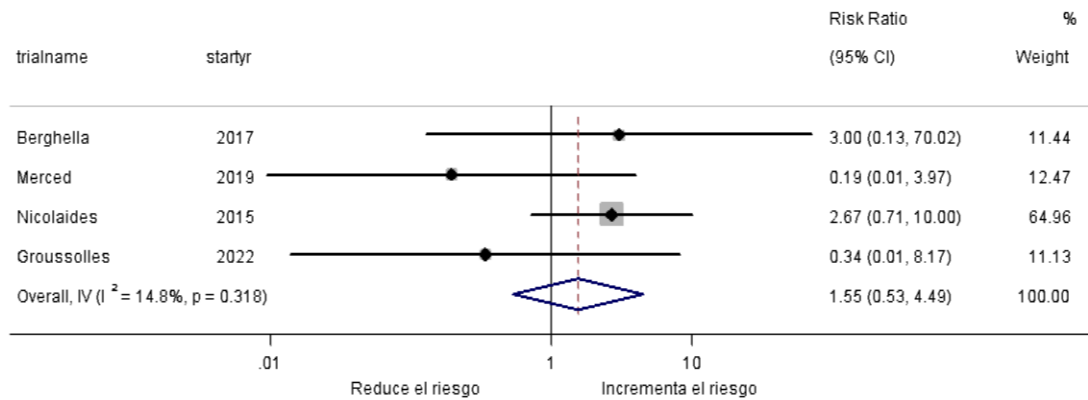
Figura 4: Evaluación de uso de pesario vs control para el desarrollo de enterocolitis necrotizante en pacientes con embarazo gemelar



Síndrome de distrés respiratorio

El síndrome de distrés respiratorio y su asociación con la indicación y uso del pesario en relación con la comparación con el grupo control no demostró en ninguno de los estudios de forma individualizada asociación significativa. La evaluación de la asociación en el indicador en general no evidenció asociación significativa (RR:1,20, IC95%:0,95-1,52), con la heterogeneidad de 0,0% la cual resultó no significativa (p=0,827)

Figura 6: Evaluación de uso de pesario vs control para el desarrollo de retinopatía en pacientes con embarazo gemelar



DISCUSIÓN

Se analizaron 5 estudios que involucraron 1807 embarazos gemelares. El objetivo principal de esta revisión fue determinar si la colocación profiláctica de pesario cervical confería algún beneficio a la hora de reducir el número de partos espontáneos pretérmino.

Aunque existe una reducción del riesgo de partos pretérmino en tres de los estudios analizados el efecto neto no sugiere una reducción del riesgo, mayormente considerando que los estudios de Grosulles y Nicolaides los dos con mayor porcentaje de pacientes analizados no muestran un beneficio profiláctico. La alta heterogeneidad mostrada para este resultado lo torna no concluyente y sugiere la necesidad de mayores y mejores estudios

En cuanto a la mortalidad neonatal y la morbilidad neonatal (analizada por un conjugado compuesto por: hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, síndrome de distres respiratorio, retinopatía neonatal) la utilización de pesario profiláctico en

embarazos gemelares no mostro ningún efecto estadísticamente significativo asociado. Vale la pena resaltar que el número de eventos reportados es bajo y que esto sugiere la necesidad de estudios de mayor poder estadístico que permitan dilucidar este punto.

CONCLUSIONES

El embarazo gemelar presenta un riesgo aumentado de parto pretérmino y morbimortalidad neonatal. Los estudios analizados no sugieren una disminución del riesgo de parto pretérmino mediante la utilización profiláctica de pesario cervical, sin embargo, la heterogeneidad de los estudios limita la capacidad de realizar recomendaciones al respecto.

No se evidenció un efecto significativo sobre los resultados adversos neonatales analizados (muerte neonatal, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, síndrome de distres respiratorio, retinopatía neonatal).

REFERENCIAS

1. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M, et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:113–8
2. Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *BJOG* 2003;110(Suppl 20):3–7.
3. Villar J, Papageorghiou AT, Knight HE, Gravett MG, Iams J, Waller SA, et al. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:119–23
4. Monden C, Pison G, Smits J. Twin Peaks: more twinning in humans than ever before. *Hum Reprod* 2021;36:1666–73.
5. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: final data for 2013. *Natl Vital Stat Rep* 2015; 64: 1–65.
6. Schaaf JM, Mol BW, Abu-Hanna A, Ravelli AC. Trends in preterm birth: singleton and multiple pregnancies in the Netherlands, 2000-2007. *BJOG* 2011; 118: 1196–1204.
7. EPPPIC Group. Evaluating Progestogens for Preventing preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet* 2021;397:1183–94.
8. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:161–80.
9. D’Antonio F, Berghella V, Di Mascio D, et al. Role of progesterone, cerclage and pessary in preventing preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;261: 166–77.

10. Arabin B, Alfirevic Z. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:390–9, doi:<http://dx.doi.org/10.1002/uog.12540>.
11. Willan AR. Accounting for treatment by center interaction in sample size determinations and the use of surrogate outcomes in the pessary for the prevention of preterm birth trial: a simulation study. *Trials* 2016;17(1)310
12. Mendoza M, Goya M, Gascón A, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, et al. Modification of cervical length after cervical pessary insertion: correlation weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30:1596–601
13. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:3.e1–9.
14. Liem S, Schuit E, Hegeman M, et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382: 1341–9.
15. Goya M, de la Calle M, Pratcorona L, et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:145–52.
16. Norman JE, Norrie J, MacLennan G, et al. Evaluation of the Arabin cervical pessary for prevention of preterm birth in women with a twin pregnancy and short cervix (STOPPIT-2): an open-label randomised trial and updated meta-analysis. *PLoS Med* 2021;18: e1003506.
17. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:42–65.e2.
18. Berghella V, Dugoff L, Ludmir J. Prevention of preterm birth with pessary in twins (PoPPT): a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 567–572.

19. Goya M, de la Calle M, Pratcorona L, et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins) *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:145–152.
20. Merced C., Goya M., Pratcorona L., Rodó C., Llurba E., Higuera T., Cabero L., Carreras E. Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with maternal short cervix after an episode of threatened preterm labor: Randomised controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2019;221:55.e1–55.e14.
21. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:3.e1–9.
22. Groussolles M, Winer N, Sentilhes L, et al. Arabin pessary to prevent adverse perinatal outcomes in twin pregnancies with a short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PESSARONE) *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227:271–213.