



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS
TRABAJO FINAL DE GRADUACION SOMETIDO A LA CONSIDERACION DE LA COMISION DEL
PROGRAMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO EN MEDICINA PARA OPTAR AL GRADO Y TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL

**ESTRATEGIAS DE PREDICCION Y PREVENCION DE PARTO PRETERMINO BASADAS EN EL
USO DE PROGESTERONA Y SUS DERIVADOS EN EL CONTEXTO DE EMBARAZO DE
PRODUCTO UNICO**

AUTOR:

DR. LUIS EMILIO FALLAS DURON

TUTOR:

DR. GUSTAVO FONSECA PEÑARANDA

HOSPITAL CALDERON GUARDIA

DEDICATORIA

A mis padres, quienes siempre han sido apoyo y ejemplo para superar los retos y alcanzar mis metas con esfuerzo y dedicación dándome la mayor herramienta; la educación.

A mi esposa por siempre darme su apoyo y empujarme a dar lo mejor de mí.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la oportunidad de vivir y cumplir mis sueños y metas, demostrando su amor y guía en todo momento.

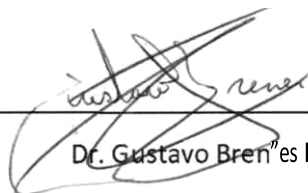
A mis profesores por su invaluable enseñanza, en especial a los doctores Gustavo Brenes y Gustavo Fonseca por su dedicación y guía durante el proceso de estudios de post grado.

“Esta tesis fue aceptado por la Comisión de la Unidad de Postgrado en Medicina Materno Fetal de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de la Especialidad de Medicina Materno Fetal”.



Dr. Gustavo Fonseca Peñaranda

Asesor de Tesis



Dr. Gustavo Brenes Fallas

Coordinador Nacional del Programa de Postgrado de Medicina Materno Fetal



Luis Emilio Fallas Durón

Candidato

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA.....	II
AGRADECIMIENTOS	III
TABLA DE CONTENIDOS	V
RESUMEN	VI
SUMMARY.....	VII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	VIII
REVISION BIBLIOGRAFICA	IX
CLASIFICACION.....	X
COMPLICACIONES ASOCIADAS	X
MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS.....	XI
FACTORES DE RIESGO.....	XIII
ESTRATEGIAS DE PREDICCION	XIV
ESTRATEGIAS DE PREVENCION	XVII
CONCLUSION	XX
BIBLIOGRAFIA	XXII

RESUMEN

El presente reúne la evidencia actual en base a aspectos fundamentales relacionados al parto pre término, en cuanto a su epidemiología, factores de riesgo, fisiopatología, así como también en cuanto al uso de estrategias de predicción y de predicción secundaria haciendo énfasis en aquellas basadas en el uso de progesterona y sus derivados en el contexto de pacientes de bajo y alto riesgo con un embarazo de producto único.

SUMMARY

The following compiles the current evidence regarding fundamental aspects related to preterm birth, in terms of its epidemiology, risk factors, and pathophysiology, as well as the evidence-based strategies for prediction and secondary prevention strategies, emphasizing those based on the use of progesterone and its derivate in the context of low and high-risk patients with a singleton pregnancy.

LISTA DE ABREVIATURAS

TNF: Factor de Necrosis Tumoral

ARN: Acido Ribo nucleico

IMC: Índice de Masa Corporal

OR: Odds Ratio (Ratio de Probabilidad)

RR: Relative Risk (Riesgo Relativo)

CI: Confidence interval (Intervalo de Confianza)

LEEP: Loop Electrosurgical Excision Procedure (Procedimiento Excisional Electro quirúrgico con Asa)

PROLONG: 17-OHPC to prevent Recurrent Preterm Birth in Singleton Gestations Study

OPPTIMUM: Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth study

EPPPIC: Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative

REVISION BIBLIOGRAFICA

EPIDEMIOLOGIA

El parto pre termino es definido como el nacimiento que ocurre luego de las 20 0/7 semanas de gestación, pero antes de las 37 0/7 semanas o 259 días luego del primer día del último periodo menstrual precedente al embarazo. (1)

De este modo esta definición delimita al parto pre termino como una condición definida por el fallo en alcanzar una determinada duración en la gestación y no por la presencia de signos o síntomas específicos. (2)

En este sentido, el establecimiento de los límites cronológicos resulta de algún modo arbitrario. Específicamente en el caso del límite inferior de 20 0/7 semanas, este se basa en el momento inicial de la percepción de movimientos fetales por la madre y no en un factor etiológico o fisiopatológico en específico, representando además presumiblemente el límite de viabilidad fetal en centros altamente especializados. (3)

En cuanto al límite superior de las 37 0/7 semanas de gestación es importante tomar en cuenta que no todos los infantes nacidos en o luego de la semana 37 0/7 tiene riesgos equivalentes de morbi-mortalidad. Este aspecto fue descrito por Tita y col en su estudio descriptivo de 13258 pacientes sometidas a cesárea electiva por cesárea previa identificando una menor incidencia de complicaciones neonatales en aquellas cesáreas realizadas entre las 39/0 y 40/0 semanas con respecto a su contraparte de 37 0/7 a 38 6/7 semanas, pudiendo solamente atribuir este aumento de morbilidad a la inmadurez al tratarse de un procedimiento electivo, de modo que se puede inferir al desarrollo como un continuo durante el tiempo. (4)

Dicho esto, desde una perspectiva epidemiológica el parto pre termino representa un problema de salud pública global, abarcando el 10.6% de todos los nacimientos a nivel mundial para el año 2014, es decir 1484 millones de nacimientos se catalogaron como pre termino durante ese periodo. En términos geográficos poco más del 80 % de todos los partos pre términos ocurren en Asia y África Sub Sahariana, en el primer caso reflejando la alta tasa de natalidad y en el segundo siendo un reflejo de la pobre accesibilidad a servicios de salud pública. (5,6)

Para nuestro medio, la región de Latinoamérica y el Caribe presenta la tercer mayor proporción de partos pre termino a nivel mundial con un total del 7.2% de la tasa global. (2) Específicamente en el contexto centroamericano, Costa Rica representa la mayor tasa de parto pre término de la región, con una tasa reportada de 13.6/ 100 nacimientos para el año 2018. (7)

Aunque es importante hacer hincapié en que la mayoría de los reportes epidemiológicos de esta patología presentan problemas metodológicos sustanciales dando paso a la aparición de sesgos, lo que dificulta el establecimiento de una estadística real. Esto en primera instancia es debido a la presencia de sub reporte resultado de los problemas logísticos que representa la recolección y estandarización de datos al momento del nacimiento por parte de los servicios de registro civil especialmente en países de bajo ingreso, lo que dificulta la comparación de datos estadísticos con otras poblaciones.

Además, otros factores como el acceso limitado a la estimación de la edad gestacional por métodos confiables afecta de manera intrínseca la tasa de parto pre termino, ya que en la mayoría de países de bajo ingreso no se cuenta con accesibilidad a métodos fiables como el ultrasonido de primer trimestre que permite estimar de manera certera la edad gestacional a partir de la medición de la longitud cráneo caudal, la cual representa el “ gold standard” para la evaluación de la edad gestacional y en muchos casos se realizan estimados basados en métodos poco certeros como la medición de la altura uterina o examen postnatal del neonato que están sujetas a errores en la estimación de hasta 4 semanas. (2,6)

CLASIFICACION

De este modo el parto pre termino no solo presenta una complejidad significativa en cuanto a sus aspectos epidemiológicos, sino que también presenta distintas características fenotípicas que lo hacen una patología única, esto ha llevado a que se rompa la dicotomía tradicional en su clasificación, permitiendo la diferenciación de esta entidad a partir de características distintivas.

Así, el parto pre termino en primer instancia es clasificado según su modo de presentación clínica es decir, parto pre termino espontaneo incluyendo la labor de parto pre termino espontánea y la ruptura prematura de membranas en el periodo de pre termino, los cuales representan aproximadamente dos terceras partes de todos los casos mientras el tercio restante está representado por el parto pre termino iatrogénico o medicamento indicado ya sea por una condición materna o fetal , teniendo esta última categoría gran heterogeneidad etiológica.(1,8)

Siendo así un reflejo fiel de los cambios en las tendencias epidemiológicas en esta patología, produciéndose un aumento significativo en todos los partos de pre termino atribuibles a acción medica por causa materna o fetal durante la última década , lo que se puede evaluar desde dos puntos de vista, el primero, como una disminución en el umbral de acción ante patología materna o fetal y por tanto una conducta obstétrica más intervencionista y el segundo como un aumento en la incidencia o en el diagnóstico de las condiciones maternas o fetales que llevan a que se indique un parto antes del término. (3,9)

Por otra parte, cronológicamente el parto pre termino puede clasificarse en parto pre termino temprano definido generalmente como el nacimiento entre las 20 0/7 y las 31 6/7 semanas de edad gestacional, parto pre termino moderado como aquel parto que ocurre entre las 32 0/7 semanas y las 33.6 semanas de edad gestacional y finalmente el parto pre termino tardío definiéndose como aquel que ocurre entre las 34 0/7 y las 36 6/7 semanas de edad gestacional. (1,8,9)

Siendo este último periodo el que comprende la mayoría de nacimientos pre termino con un 70% del total. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, el desarrollo debe de entenderse como un continuo cronológico en el que a menor edad gestacional existe un riesgo mayor de desenlaces adversos. De hecho, esto se traduce clínicamente en una mayor morbimortalidad a menor edad gestacional al nacimiento y en contraposición una mayor sobrevida y menor morbilidad a una edad gestacional más tardía al momento del nacimiento, de modo que el nacimiento en el periodo de pre termino tardío, presenta tasas de sobrevida de hasta 98% en centros especializados, así como menores tasas de morbilidad severa lo que explica el menor umbral de acción y la mayor tasa de nacimientos en este periodo sin embargo aun así el nacimiento pre termino tardío no resulta inocuo. (3,10,11,12, 14)

COMPLICACIONES ASOCIADAS

En este sentido, las complicaciones asociadas al parto pre termino representan la principal causa de mortalidad neonatal y previo a los 5 años de vida a nivel global, presentándose variaciones en relación con la región geográfica que se evalué. (10)

Aunque en términos generales existe un mayor riesgo de complicaciones neonatales en comparación con aquellos productos nacidos de termino como síndrome de dificultad respiratoria (RR 17.3), displasia broncopulmonar, hemorragia interventricular (RR 4.9), enterocolitis necrotizante, retinopatía del prematuro, ictericia neonatal, sepsis y encefalopatía hipoxico isquémica ya sea asociada a daño cerebral que predispone al producto a asfixia durante el parto o asfixia primaria durante el parto y muerte en el periodo neonatal (RR 5,9). (13,15,16)

Además, a largo plazo alrededor de 25 % de estos infantes presentaran algún tipo de discapacidad del neuro desarrollo RR 2.19, (95% CI 1.27- 3.75), o cognitiva RR 2.09, (95% CI 1.19 - 3.64) siendo la parálisis cerebral la discapacidad del neuro desarrollo más comúnmente asociada a parto pre termino,

presente en hasta el 12 % de todos los sobrevivientes, adicionalmente otro 19 % puede presentar problemas motores o de coordinación no clasificados como parálisis cerebral. (11,17)

Así mismo, alrededor de una tercera parte de todos los productos sobrevivientes de parto prematuro presentan algún tipo de déficit cognitivo con un 7% categorizándose como un déficit cognitivo severo. De hecho, estos infantes tienen una probabilidad 1.3 a 2.8 veces más alta de requerir soporte escolar y 1.3 a 1.9 veces más alta de tener una puntuación de IQ menor a 70 puntos. (12,13,18,19,20,21)

Otros trastornos como epilepsia, ceguera y sordera se presentan de manera más prevalente en esta población con una prevalencia estimada de 31% (11,13)

Finalmente, el parto pre término puede categorizarse según el mecanismo fisiopatológico subyacente, reflejando entonces la complejidad intrínseca asociada a los distintos mecanismos que llevan a este desenlace, siendo este una manifestación común a múltiples procesos patológicos que desencadenan en la labor de parto pre término espontánea, responsable del 70% de todos los partos en el periodo previo a las 37 semanas de edad gestacional, de este modo abandonando la suposición tradicional que la labor de parto pre término era solamente “una labor que inicia antes de tiempo” (22,23)

MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS

Así, en el contexto de la labor de parto pre término espontánea, se produce una activación anormal de uno o varios componentes de la vía común del parto (aumento de la actividad contráctil, dilatación cervical y ruptura de las membranas corio-amnióticas) por algún proceso patológico, en contra posición a la activación fisiológica de esta vía común en la labor de parto al término.

En este sentido distintos mecanismos patológicos han sido asociados a parto pre término dentro de estos, la infección intra amniótica, generalmente asintomática, ha demostrado una relación causal directa, siendo responsable de 1 de cada 4 nacimientos en el periodo de pre término. Y de hecho los aislamientos microbiológicos de líquido amniótico en pacientes con parto pre término demuestran gérmenes similares a aquellos aislados en el tracto genital inferior de la mujer en condiciones fisiológicas por lo que el mecanismo más probable de infección es el ascenso a través del tracto genital. (22,23) Sin embargo otros gérmenes como los involucrados en enfermedades periodontales también han sido aislados en líquido amniótico lo que sugiere la participación eventual de otros mecanismos de infección como la diseminación hematogena con el posterior paso trans placentario, siendo este mecanismo afín a otras infecciones extrauterinas como la pielonefritis y neumonía. (24) Dicho esto, en casos de infección intra amniótica la labor de parto pre término será mediada por un proceso inflamatorio. (22)

Sin embargo, en este contexto se debe considerar que no todas las mujeres que presenten una labor de parto pre término de etiología infecciosa, presentaran una infección intra amniótica de origen ascendente, por lo que la relación entre la mucosa del tracto genital inferior y la micro biota vaginal parece ser un punto crucial en el ascenso de patógenos el cual aún debe de ser dilucidado. (25)

Así, a partir del uso de técnicas de secuenciación ha sido posible la identificación de virus y bacterias como el Citomegalovirus, el Herpes virus 1- 2, el Urea plasma urealyticum y el Mycoplasma hominis en deciduas y placentas durante el primer y segundo trimestre en embarazos sin patología, rompiendo la creencia de que esta se trataba de una interface estéril. (26,27) Al mismo tiempo esto ha permitido la descripción de una micro biota placentaria, siendo esta distinta a la de otras zonas del cuerpo como la piel y el tracto genito urinario. (27) Sin embargo aún se debe dilucidar con claridad el papel que esta micro biota placentaria juega y el rol de la respuesta inmune materna y fetal en la labor de pre término. (22 y 27)

En contra posición, se ha sugerido que la inflamación intra amniótica asociada al parto pre término puede ocurrir en ausencia de microorganismos demostrables, pudiendo incluso ser este un fenómeno

más frecuente que la inflamación intra amniótica asociada a un proceso séptico subyacente, por lo cual este proceso estéril también puede tener un papel importante dentro de la génesis del parto pre termino. (28)

Por otra parte, a partir de estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales se ha fundamentado la asociación entre otros mecanismos patológicos y parto pre termino.

Ejemplo de esto es la hemorragia de la decidua, proceso que llevan a la generación de trombina, la cual actúa como un potente útero tónico dando estimulación de la actividad contráctil miometrial, así como también favoreciendo la degradación de la matriz extracelular en las membranas corioamnióticas predisponiendo a la ruptura de estas membranas. (29)

Esta hemorragia decidual se ha identificado en pacientes con lesiones vasculares placentarias consistentes con un síndrome de mala perfusión vascular materna, demostrándose este hallazgo en un 30 % de pacientes que presentan un parto pre termino, consistente a este hallazgo un número similar de pacientes con parto pre termino demuestran características histopatológicas asociadas con un fallo parcial en la transformación fisiológica de las arterias espiraladas, lo que represente una característica común con otros grandes síndromes obstétricos como la pre eclampsia y la restricción de crecimiento intra uterino en los que este fallo se produce de manera parcial o total.(30, 31)

Clínicamente esto se puede ver traducido en un perfil de la relación entre factores angiogénicos / anti angiogénicos anormal en sangre periférica de pacientes que tendrán un parto pre termino, caracterizado por un aumento en la concentración de factores anti angiogénicos en sangre materna como la Endoglina soluble, el cual antecede al evento de parto por 5 a 10 semanas. (32) Sin embargo, la implementación clínica de estos marcadores aún no está bien establecida en la práctica.

Otros mecanismos patológicos asociados al parto pre termino son, la disrupción de la tolerancia materno- fetal, la sobre distensión uterina, la enfermedad cervical y el estrés. (22)

Finalmente, uno de los mecanismos tradicionalmente asociados al desarrollo de parto pre termino es una disminución en la concentración o actividad de la progesterona. La cual se ve involucrada en cada uno de los componentes de la vía común de la labor y el parto. En este sentido, en condiciones fisiológicas la progesterona se encarga de mantener un estado de quiescencia miometrial a partir de la supresión de genes que codifican para quimoquinas y citoquinas inflamatorias, así como también la supresión de genes involucrados en la síntesis de proteínas asociadas a la contracción. (33,34)

Del mismo modo, este compuesto presenta un efecto en la decidua y las membranas corio amnióticas basado en la inhibición de la apoptosis basal y la apoptosis mediada por TNF alfa, lo cual protege los componentes celulares de la muerte celular inducida por calcio y disminuye la expresión y actividad de metaloproteinasas de la matriz inducidas por citoquinas. (35)

Además, la progesterona actúa en el proceso de maduración y dilatación cervical principalmente a través de la regulación del metabolismo de la matriz extracelular. (36)

De este modo, factores como cambios en la concentración sérica de progesterona, así como alteraciones en su iso forma y en los coactivadores de su receptor y por tanto en su actividad, mediados por la acción de la familia de micro ARN 200 cerca del término, preceden la labor de parto en la mayoría de especies de mamíferos permitiendo así un cambio de una vía de señalización antiinflamatoria a una vía pro inflamatoria. (37, 38)

Lo cual clínicamente puede ser demostrado mediante la administración de un antagonista de receptores de progesterona como la mifepristona, lo cual no solo induce maduración cervical si no también la labor de parto en modelos animales y en humanos. (22)

De modo que estos hechos sustentan el concepto de que una disminución en la concentración y/o en acción de la progesterona es la responsable de la labor y el parto pre termino en algunos casos. Sin embargo, a pesar de lo mencionado es posible que el efecto de la suplementación con progesterona en la reducción en la tasa de parto pre termino sea secundario a un efecto farmacológico y no a una

suplementación en una condición de deficiencia de progesterona. (22)

FACTORES DE RIESGO

Por otro lado, múltiples asociaciones de riesgo han sido planteadas entre una variedad de factores epidemiológicos, antecedentes obstétricos, médicos y condiciones específicas del embarazo en curso y un riesgo aumentado de parto pre termino (9, 39)

Siendo probablemente el factor demográfico más significativamente asociado a parto pre termino la etnia de raza negra no hispana, demarcando una disparidad étnica y racial, de modo que pacientes de esta etnia presentan tasas de parto pre termino hasta 48% más altas en comparación con mujeres blancas, asiáticas o hispanas, así como también estas presentarían una menor edad gestacional al momento del nacimiento con respecto a otros grupos raciales sin que hallazgo este mediado por un determinante social, de salud o educacional. (9,40,41,42)

Sin embargo, el mecanismo subyacente para esta disparidad aún no ha sido establecido, planteándose mecanismos biológicos como la presencia de variaciones genéticas a través de una relación entre el alelo TNF-2 del gen codificador del factor de necrosis tumoral alfa y el parto pre termino espontaneo confirmando dos veces más riesgo de parto pre termino a sus portadores, así a pesar de tener frecuencias similares en la tasa de portadores parece haber una relación más fuerte entre los portadores de raza negra (OR 2.5, 95% CI 1.4-4.5) que en población caucásica (OR 1.6, 95% CI 0.5-5.2), aunque aún no hay una relación de causalidad bien establecida, si es que esta existe. (43) Y en su defecto este aumento de riesgo para la población de raza negra pudiera no deberse a un mecanismo biológico si no a uno social como lo es el estrés crónico relacionado a la exposición a racismo estructurado ante la población de raza negra. (39,44)

Otros factores demográficos asociados al parto pre termino se engloban en la condición de desventaja económica y social como el bajo nivel educacional, vivienda en zona de desventaja y falta de acceso a servicios de salud. (45)

Del mismo modo, otras asociaciones de riesgo planteadas involucran, el bajo peso materno previo al embarazo (IMC menor a 19 kg/m²), con un OR 2.84 (95%CI = 1.61–5.01) (46), un periodo intergenesico menor a 18 meses OR 1.71 (95% CI 1.65–1.78) probablemente en relación con estrés materno y depleción nutricional (47,48) , el antecedente de toxicomanías como el tabaquismo OR 1.27 (95% CI, 1.21-1.33) presentando un efecto dosis dependiente hasta un consumo de un paquete por día (20 cigarros), con evidencia conflictiva en cuanto a la relación entre fumado pasivo y un riesgo aumentado de parto pre termino. En este sentido las vías propuestas para este aumento de riesgo en la población tabaquista son la vasoconstricción mediada por nicotina y la hipoxia fetal inducida por CO₂. (49,50) Aunque en general estos factores son descritos como modificables, lo que denota la importancia de la educación y el cuidado pre gestacional con un impacto significativo en los resultados perinatales, siendo este efecto limitado por la alta tasa de embarazo no planificado. (51,52)

Además, la presencia de condiciones específicas del embarazo en curso como infecciones por ejemplo aquellas confinadas al tracto urinario o genital han sido implicadas a un mayor riesgo de parto pre termino OR 2.16, (95%CI 1.56 - 3.0), el cual es incluso mayor en caso de presentarse a una menor edad gestacional siendo esto concordante con los mecanismos fisiopatológicos propuestos anteriormente, sin embargo a pesar de esta asociación, el tratamiento de condiciones como la bacteriuria asintomática y la vaginosis bacteriana no ha probado disminuir el riesgo de parto pre termino, siendo esto probablemente el reflejo de limitaciones metodológicas de los estudios que evalúan este tema en cuanto al seguimiento a largo plazo. (39,53,54,55)

Así mismo, otras condiciones han sido asociadas a un aumento de riesgo de parto pre termino, como la enfermedad periodontal RR 2.0 (95% CI 1.2–3.2), siendo incluso mayor en casos de progresión de esta durante el embarazo. (56,57) Sin embargo de nuevo, el efecto del tratamiento no parece reducir

la tasa de parto pre termino asociado a esta condición, por lo que es probable que el aumento de riesgo sea debido a una asociación de factores más que a la propia enfermedad. (58,59,60)

Otros factores, como el orden del embarazo parecieran ser significativos, ya que el número de fetos afecta de manera lineal el riesgo de parto pre termino, aumentando el riesgo significativamente a mayor orden del embarazo con respecto al embarazo único. En este aspecto la tasa de parto pre termino para embarazo único es de 8.2%, para embarazo gemelar de 60.3 %, para trillizos de 98.3%, teniendo estos últimos el mayor riesgo de parto pre termino temprano y moderado. (39,61)

Sin embargo, probablemente los factores de riesgo con mayor asociación a parto pre termino son la presencia de un acortamiento cervical y antecedente de un parto pre termino espontaneo en un embarazo previo dándose una correlación directa entre el riesgo de recurrencia en el embarazo subsecuente con el número de partos pre términos previos y el grado de prematuridad al momento del nacimiento, oscilando el riesgo de recurrencia entre 15% y 50% según estos factores. Manteniendo esta asociación de riesgo para todos los subtipos de parto pre termino comparado con sus contrapartes de termino. (62,63)

De modo que pacientes con un embarazo gemelar posterior a un parto pre termino de un producto único tienen el mayor riesgo de recurrencia con un 57% (95% CI 51.9-61.9%) mientras que luego de un parto de un producto único de termino el riesgo de parto pre termino en el embarazo en curso es de 25% (95% CI 24.3-26.5). En contra posición aquellas mujeres con un embarazo único luego de un parto de pre termino en un embarazo múltiple tienen un riesgo de recurrencia de 10% (95% CI 8.2-12.3), mientras que en el contexto de un antecedente de parto de embarazo múltiple a término el riesgo en el embarazo actual será de 1.3% (95% CI 0.8-2.2). (64)

Por otro lado, la presencia de una longitud cervical por debajo de 25 mm medido entre las semanas 16 a 24 de edad gestacional a través de ultrasonido trans vaginal se ha asociado consistentemente a parto pre termino, con una relación inversa entre la longitud y el riesgo de parto pre termino (65,66,67)

En el caso de aquellos acortamientos asociados a procedimientos ex cisionales para el tratamiento de la displasia cervical como el LEEP y la conización en frio, la evidencia observacional en cuanto al aumento de riesgo de parto pre termino es inconsistente demostrando riesgos comparables a pacientes con displasia cervical no sometidas a procedimientos ex cisionales, por lo que el acortamiento anatómico podría no ser el único factor asociado, planteándose factores de riesgo compartidos entre el parto pre termino y la displasia cervical como una posible explicación para esta asociación. (68,69,70)

Aun así, a pesar de las asociaciones de riesgo planteadas el parto pre termino espontaneo se presenta hasta en dos terceras partes de los casos en mujeres sin factores de riesgo identificables y, de hecho, las pacientes con un antecedente de parto pre termino espontaneo corresponden a solo un 10% de todos los nacimientos por debajo de las 34 semanas, por tanto, las estrategias de preventivas son limitadas. Por lo que se han planteado distintas estrategias de predicción, a fin de poder implementar medidas de preventivas, sin embargo, estas han tenido resultados controvertidos en cuanto a su aplicación clínica. (6,71)

ESTRATEGIAS DE PREDICCIÓN

Dentro de estas estrategias predictivas, la implementación de sistemas de puntajes de riesgo multifactoriales, como el descrito por Creasy en 1980 abarcando factores de riesgo médicos maternos, hallazgos del examen físico y factores socio- demográficos asociados a parto pre termino han sido asociados a un rendimiento pobre durante su aplicación clínica, al no poder categorizar

fidedignamente a pacientes en grupos de alto y bajo riesgo para parto pre termino, demostrando bajas tasa de detección (38 % para predecir parto antes de las 37 semanas) y una alta tasa de falsos positivos (17%), además estos sistemas presentan problemas metodológicos sustanciales, así como falta de validación externa. (72,73,74)

Por otro lado, la estrategia predictiva que ha demostrado mayor eficacia en la clínica es la implementación la medición de la longitud cervical mediante el uso de ultrasonido trans vaginal, permitiendo un acercamiento certero y técnicamente reproducible en manos entrenadas, de este modo identificando mujeres en alto riesgo de parto pre termino. (71,75) Es así como esta medición presenta una relación inversa entre su longitud y el riesgo de parto pre termino, es decir aquellos con una menor longitud cervical tienen un mayor riesgo de parto pre termino, independientemente de la historia obstétrica previa. Pero pacientes con un antecedente de parto pre termino previo y un acortamiento cervical presentaran el mayor riesgo asociado de recurrencia del parto pre termino. (71,75,76)

En este sentido, la evaluación trans vaginal del cérvix es el “gold standard” para la toma de la medida de la longitud cervical, siendo desde el punto de vista técnico un abordaje altamente reproducible, y que evita que las mediadas se puedan ver oscurecidas por factores como obesidad materna, la posición del cérvix y artefactos producto de las partes fetales especialmente después la semana 20 0/7 de edad gestacional al tener el transductor una posición más cercana al cérvix, lo que en conjunto con el uso de un transductor de alta frecuencia mejora la calidad de imagen a diferencia del abordaje trans abdominal, recomendándose la evaluación por tanto con una vejiga vacía ya que la distensión vesical durante la evaluación que puede falsamente elongar la longitud del cérvix. (39,77)

Por otra parte, el abordaje trans abdominal permite una medición adecuada en solo cerca del 50% de las pacientes, llevando entonces a fallos significativos en la detección de pacientes de riesgo al tender a sobre estimar la medida del cérvix, además de presentar una alta variabilidad inter observador, por el contrario, el abordaje trans vaginal como ya se mencionó presenta una relativamente baja tasa de variación inter observador de aproximadamente 5% a 10% (71,78)

Por lo mencionado es importante tomar en consideración que todos los estudios aleatorizados que evalúan intervenciones para un acortamiento cervical utilizan un abordaje basado en la técnica trans vaginal por lo cual este debe de considerarse el abordaje estándar en la evaluación y medida del cérvix.

De este modo, en general el parámetro de longitud cervical descrito con la mayor certeza predictiva es una longitud cervical menor a 25 milímetros. (77) Dicho esto, utilizando este punto de corte el abordaje trans vaginal presenta una mayor sensibilidad que el trans abdominal (44,7%), sin embargo, es importante mencionar que una longitud cervical menor a 35 mm medida trans abdominalmente tiene una correlación aceptable con una medida de 20 mm obtenida por un abordaje trans vaginal aunque como ya se mencionó presenta limitaciones metodológicas asociadas al abordaje. (79,80) Por esto la implementación de estrategias de screening universal a través de un abordaje trans vaginal resultan ser más costo efectivo que el abordaje trans abdominal, por lo que en caso de utilizar el abordaje trans abdominal, este no debe de ser una técnica para diagnosticar un cérvix corto sino más bien una modalidad de screening primario. (81)

Dicho esto, no se debe pasar por alto el papel que tiene la edad gestacional a la que se realice la medición de la longitud cervical en la predicción de riesgo, es por esto que se recomienda la evaluación entre las 16 y 24 semanas de edad gestacional, dado que al evaluarse en el periodo previo a las 16 semanas la distinción entre el segmento uterino que aún no se ha desarrollado y el canal endocervical se vuelve técnicamente difícil, del mismo modo la evaluación en este periodo resulta poco sensible ya que solo un 5% de pacientes de alto riesgo presentaran un acortamiento cervical menor a 25 mm en el periodo entre las 10 y 14 semanas. (77,82,83). Mientras que la medición luego de la semana 24 en pacientes asintomáticas no se recomienda, ya que las intervenciones como

cerclaje o el uso de progesterona vaginal en general han utilizado la semana 24 como el límite superior para utilizar una intervención preventiva al considerar este como el inicio del periodo de viabilidad fetal, en este aspecto tampoco hay datos plausibles que apoyen su uso para predicción luego de este periodo. (71)

Una vez expuesto esto, la combinación de factores de riesgo maternos y medición de la longitud cervical tienen un rendimiento sustancialmente superior en estratificar el riesgo de parto pre término al de cada uno de los componentes por sí mismo, en este caso para una tasa de falsos positivos de 10% la tasa de detección para parto pre término antes de la semana 32 fue de 38% para factores maternos, 55% para la medición de la longitud cervical y de 69% para la combinación de ambas. (77) Otros factores como la presencia de “sludge” o detritos intra amnióticos, tunelización cervical, así como los cambios cervicales con la presión fundica, parecen asociarse a un riesgo adicional de parto pre término en pacientes con un acortamiento cervical, sin embargo, no parecen agregar un valor predictivo apreciable a la medida de la longitud cervical por sí sola. (84)

A pesar de lo antes mencionado no existen una estrategia única de predicción que pueda ser aplicada a todas las pacientes, y de hecho uno de los mayores puntos de debate es si se debe tamizar a pacientes de bajo riesgo como nulíparas o pacientes sin antecedentes de parto pre término previo con embarazo único que se encuentran asintomáticas las cuales representan cerca del 90% de la población obstétrica esto debido a la baja tasa de evento en esta población (5% de parto pre término antes de las 37 0/7 semanas en nulíparas y 3.2% en multíparas sin antecedente de parto pre término previo) lo que en general limita el beneficio del tamizaje en este grupo así como la aplicabilidad clínica de estas estrategias. (39,81)

Por lo que, la eficacia del tamizaje universal ha sido cuestionada. Y de hecho en su estudio prospectivo de 1569 pacientes catalogadas como de bajo riesgo, Orzechowki reportó una incidencia para parto pre término de 1.1%, (95% CI 0.66–1.74), para una longitud cervical de 20 mm o menos antes de las 24 0/7 semanas. Sin poder identificar diferencias en la incidencia de parto pre término espontáneo antes de las 37 semanas (4.1% vs 4.7% ([OR] 0.91, 95% CI 0.57–1.45)), antes de las 34 semanas ((1.5% vs 1.3%, OR 1.19, 95% CI 0.52–2.74) y antes de las 32 semanas (0.8% vs 0.8%, OR 0.0.76, 95% CI 0.26–2.25), entre pacientes sometidas a tamizaje universal y aquellas no tamizadas. (85)

Sin embargo, aun cuando la incidencia de cérvix corto (longitud cervical menor a 25 mm) sea de 1% o menor en población de bajo riesgo, el tamizaje través del ultrasonido trans vaginal puede resultar ser costo efectivo, incluso reduciendo en un 20% la tasa de parto pre término espontáneo. (81,86). Este punto ha sido sujeto a cuestionamientos ya que otros estudios han encontrado resultados opuestos a los ya descritos, demostrando una cuestionable costo efectividad del tamizaje universal basándose en puntos como el beneficio del tamizaje y tratamiento, así como en la eficacia del tratamiento del cérvix corto, en este caso mediante el uso de progesterona. Otros factores propuestos en contra del tamizaje universal se basan principalmente en la accesibilidad a transductores vaginales, factores prácticos como la necesidad de un chaperón durante la evaluación, así como la no disponibilidad de protocolos estandarizados para el tratamiento del cérvix corto. (81,87)

Por otro lado, los puntos que apoyan el uso del tamizaje en población de bajo riesgo se fundamentan en su costo efectividad ya descrita, el beneficio con respecto a otros métodos de tamizaje y frente a él no tamizaje aun con una incidencia baja de cérvix corto en esta población. (86,88)

Por lo tanto, a pesar de los puntos encontrados, se recomienda realizar tamizaje mediante ultrasonido trans vaginal, a pacientes asintomáticas cursando un embarazo único o sin antecedente de parto pre término previo, en el periodo comprendido entre las 18 0/7 y las 24 0/7 semanas de edad gestacional, durante la evaluación anatómica. Otras estrategias de tamizaje basadas en el uso

de ultrasonido trans abdominal, con el uso selectivo de ultrasonido trans vaginal han sido planteadas sin demostrar beneficio sobre la estrategia antes planteada. Para esta población, el punto de corte descrito para el diagnóstico de un cérvix corto, es el de 20mm o menos por ultrasonido trans vaginal, en este contexto Orzechowski et al describieron una sensibilidad de 20% y un valor predictivo positivo de 72% para parto pre termino espontaneo antes de las 37 0/7 semanas en nulíparas y un valor predictivo positivo de 50 % en el caso de multíparas. (81)

De modo que en aquellas pacientes en las que se identifique un cérvix corto la implementación de regímenes de tratamiento con progesterona micronizada en dosis de 200 mg por vía vaginal u oral al día o en gel en dosis de 90 mg al día iniciando antes de la semana 24 ha demostrado un efecto terapéutico beneficioso al disminuir el riesgo de parto pre termino. Otros regímenes terapéuticos a base de caproato de hidroxiprogesteronona por vía intramuscular o la colocación de un cerclaje o pesario no han demostrado un efecto beneficioso en dicha población. (39,81)

Por otro lado, aquellas pacientes con un antecedente de un parto pre termino espontaneo previo representan el grupo de alto riesgo para parto pre termino, con una tasa de recurrencia aproximada de 35%, de modo que la combinación del antecedente clínico con la identificación de un cérvix corto por ultrasonografía trans vaginal representa un fuerte predictor de riesgo de parto pre termino. Y de hecho como es de esperar, la longitud cervical presenta un mejor rendimiento como prueba de tamizaje en esta población, demostrando mejor sensibilidad y mejor valor predictivo positivo, como fue descrito por Owen y col evidenciado que para un punto de corte de 25 mm o menos durante un medición del cérvix realizada entre las 16 y 24 semanas de gestación, había un riesgo relativo para parto pre termino recurrente de 3.3 (95% CI 2.1-5.0), una sensibilidad de 19% y especificidad de 98%, así como un valor predictivo positivo de 75% para un parto pre termino antes de la semana 35. (89)

Dicho esto, aproximadamente un 75% de las pacientes de alto riesgo con una longitud cervical menor a 25mm entre las 16 y 24 semanas tendrán un parto pre termino, comparado con un 25 % de pacientes asintomáticas catalogadas como de bajo riesgo sometidas a tamizaje entre las semanas 18 y 24 con una longitud cervical equivalente. (25,81,89) Así mismo, la identificación de un acortamiento cervical progresivo hasta una longitud menor a 25 mm mediante mediciones seriadas, presenta una sensibilidad de 59 a 69% y un valor predictivo positivo de 45 a 55 % para parto pre termino antes de las 35 semanas en población de alto riesgo. (89,90)

De este modo como se mencionó anteriormente el riesgo de parto pre termino es inverso a la longitud cervical y a la edad gestacional al diagnóstico.(81,82) Por lo que las estrategias de tamizaje en población de alto riesgo se basan en mediciones seriadas de la longitud cervical iniciando a las 14 -16 semanas, hasta la semana 24 0/7 de gestación con una periodicidad de entre 1 y 4 semanas siendo esta una recomendación de expertos debido a que la mayoría de guías no especifican un tiempo de inicio ni una periodicidad en específico , en este sentido una de las recomendaciones planteadas es la de realizar una medición con una periodicidad de 2 semanas en caso que la longitud cervical sea mayor de 30mm y semanal en caso que la longitud cervical se encuentre entre 25 y 29mm. (81,91)

Así, en caso de identificar una longitud cervical inferior a 25 mm durante este periodo, se debe realizar una intervención terapéutica basándose fundamentalmente en la colocación de un cerclaje o un pesario. Sin embargo, debido al alto riesgo de recurrencia, aquellas pacientes con un antecedente de parto pre termino han sido sujetas a la implementación de estrategias de prevención, fundamentalmente basadas en la suplementación con progesterona previo al inicio del tamizaje por longitud cervical. (25)

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

En este aspecto el primer compuesto en ser evaluada fue el caproato de 17 alfa hidroxiprogesteronona,

demostrando una reducción inicial en el riesgo de recurrencia de parto pre termino de hasta 50% como fue reportado por Keirse en su meta análisis de 1990. (92) Siendo este hallazgo refrendado por Meis y col quienes en su estudio aleatorizado controlado a doble ciego de 463 pacientes, demostraron que el uso de una dosis semanal de 250 mg de el caproato de 17 alfa hidroxiprogesteronona a partir de la semana 16 0/7 – 20 6/7 a la semana hasta la semana 36 6/7 se asociaba a una reducción de la tasa de recurrencia de parto pre termino antes de las 37 0/7 semanas de hasta 18,6% (36.3% en grupo de progesterona vs 54.9% en el grupo de placebo) RR 0.66 (CI95% 0.54- 0.81), parto pre termino antes de la semana 35 (20.6% en grupo de progesterona vs 30.7% en el grupo de placebo) RR 0.67 (CI95% 0.48- 0.93), parto pre termino antes de la semana 32 (11.4% en grupo de progesterona vs 19.6% en el grupo de placebo) RR 0.58 (CI95% 0.37- 0.91), siendo esta disminución consecuente a una disminución de desenlaces neonatales adversos como enterocolitis necrotizante, hemorragia intra ventricular y requerimiento de oxigeno suplementario (93)

Sin embargo, este estudio presenta puntos importantes a tomar en consideración para la interpretación de sus resultados, el primero es la alta tasa de parto pre termino en el grupo placebo de hasta 54% y de 36% en el grupo de caproato de hidroxiprogesteronona, lo que sugiere que la suplementación con caproato de hidroxiprogesteronona pudo no ser efectiva ya que en este grupo la tasa de parto pre termino es similar a la de la población con un antecedente de parto pre termino previo sin ninguna intervención.

Siendo este punto el reflejo de la selección de una población de muy alto riesgo para parto pre termino recurrente basada en factores de riesgo étnicos (raza negra) y de historia obstétrica (alto número de partos pre termino previos y edad gestacional temprana al nacimiento en estos) lo que pone en duda la validación externa del estudio.

A pesar de esto, dados los hallazgos de los estudios previos y la costo efectividad de la suplementación con caproato de hidroxiprogesteronona en la reducción de riesgo de parto pre termino, dicha intervención se convirtió en un estándar de cuidado avalado por las principales instituciones de cuidado materno. (25,94,95)

Pero es importante mencionar que el efecto terapéutico asociado a la suplementación con caproato de hidroxiprogesteronona no han podido ser replicados por otros estudios aleatorizados, a doble ciego, controlado con placebo, como el estudio “PROLONG” publicado como parte de la supervisión de la Food and Drug Administration al proceso de aprobación comercial del caproato 17 alfa hidroxiprogesteronona.

En este se comparó la aplicación semanal de 250 mg IM de caproato de hidroxiprogesteronona entre la semanas 16 0/7 – 20 0/7 hasta la semana 36 0/7 o el nacimiento versus placebo en 1740 pacientes, sin identificar una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de parto pre termino antes de la semana 35 (11.0% en grupo de progesterona vs 11.5% en el grupo de placebo) RR 0.93 (CI95% 0.67- 1.3), o antes de la semana 37 (23.1% en grupo de progesterona vs 21.9% en el grupo de placebo) RR 1.06 (CI95% 0.88- 1.28), o antes de la semana 32 (4.8% en grupo de progesterona vs 5.2% en el grupo de placebo) RR 0.92 (CI95% 0.60 -1.42), así como tampoco fue posible identificar una disminución en el índice morbilidad neonatal compuesto o en la tasa de muerte neonatal. (96)

En este sentido, al comparar los resultados de este estudio con los obtenidos por Meis y col se pueden identificar diferencias sustanciales en cuanto a la población evaluada, con un perfil de menor riesgo para parto pre termino recurrente en el estudio “PROLONG” dado por una mayor población de etnia caucásica, con menor número de partos pre términos previos, y menor número de pacientes con una longitud cervical menor a 25 mm, lo cual podría ser el factor asociado a que la tasa de parto pre termino en este estudio fue 50 % menor que en el estudio de Meis.

Un punto importante a tomar en cuenta con respecto al uso de caproato 17 alfa hidroxiprogesteronona es que este ha sido históricamente asociado a distintos desenlaces adversos obstétricos y perinatales como al desarrollo de diabetes mellitus gestacional, desordenes hipertensivos del embarazo, eventos

trombo embólico y el desarrollo de colestasis del embarazo así como a un riesgo aumentado de aborto y óbito fetal, sin embargo al tomar en cuenta los datos integrados del estudio publicado por Meis y los del estudio PROLONG pareciera poder establecerse tranquilidad en cuanto a la seguridad asociada al uso de este medicamento al no poder encontrar una asociación significativa entre el uso de este y la aparición de estos desenlaces. (93,96,97)

Por otro, otros compuestos de progesterona han sido evaluados como alternativas al uso de caproato 17 alfa hidroxiprogestero, en este caso la progesterona micronizada, un bio equivalente de la molécula natural de progesterona pareciera ser el candidato más promisorio en la prevención del parto pre término recurrente.

Sin embargo, estudios aleatorizados a doble ciego, controlados con placebo como el estudio "OPPTIMUM", no han demostrado la eficacia de la aplicación de este compuesto por vía vaginal en la reducción de la tasa de parto pre término recurrente a través de un régimen diario de 200 mg desde la semana 22 0/7-24 0/7 hasta la semana 34 0/7, dando tasas de parto pre término antes de la semana 34 0/7 de 18% para el grupo placebo vs 16% en grupo de progesterona micronizada RR 0.86 (CI95% 0.61-1.22). (98)

Otros estudios como los publicados por O'Brien y col y Crowther y col ratifican estos hallazgos, identificando en el primero una tasa de parto pre término antes de la semana 32 de 11.3% en el grupo placebo vs 10.0% para el grupo de progesterona en gel 90 gramos vía vaginal desde la semana 18 0/7-22 6/7 hasta la semana 37 0/7 o el nacimiento, OR 0.9 (CI95% 0.52 to 1.56), y para parto pre término antes de la semana 37 de 40.7% en el grupo placebo y 41,7% en el grupo de intervención, OR 1.08 (CI 95% 0.76 to 1.52). Mientras que Crowther y col en su estudio multicéntrico aleatorizado controlado con placebo, identificaron una tasa de parto pre término antes de la semana 37 de 37.2% para el grupo placebo y 36.5% para el grupo que utilizó un pesario vaginal con progesterona equivalente a 100 mg de progesterona vaginal micronizada 200 mg RR 0.97 (CI95% 0.81-1.17) (99,100)

Dicho esto, es importante mencionar que a pesar de que estos estudios evalúan el efecto de la progesterona micronizada en la prevención del parto pre término recurrente, estos utilizan distintas presentaciones y dosis del medicamento lo que pudiera explicar la ausencia de efecto terapéutico, sin embargo, de estos estudios se puede extrapolar un perfil de seguridad adecuado sobre el uso del medicamento al no asociarse a un aumento de desenlaces adversos.

Por otro lado, el efecto terapéutico del caproato 17 alfa hidroxiprogestero ha sido comparado con el de la progesterona micronizada en la prevención de la recurrencia de parto pre término en 2 meta análisis compuestos por tres estudios aleatorizados cada uno incluyendo un total de 680 pacientes, demostrando un mayor efecto terapéutico para el grupo sometido a progesterona micronizada con tasas de parto pre término antes de la semana 34 0/7 de 17.5% en el grupo de progesterona micronizada vs 25.0% en el grupo de caproato de hidroxiprogestero; RR 0.71, (CI95% 0.53 to 0.95) y antes de las 32 semanas de edad gestacional de 8.9% en el grupo de progesterona micronizada vs 14.5% en el grupo de caproato de hidroxiprogestero; RR 0.62, (CI95% 0.40 to 0.94) sin que existieran diferencias en cuanto a la tasa de parto pre término antes de la semana 37,28,24 de edad gestacional. (101,102). Aunque se debe de hacer hincapié que de nuevo el grupo de progesterona micronizada se compone con pacientes que utilizaron distintas dosis y presentaciones como las ya descritas comparándolas con la dosis convencional de 250 mg intramuscular semanal de caproato 17 alfa hidroxiprogestero.

Concordante a esto, el grupo "EPPPIC" (Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative) demostró en su meta análisis de treinta y un estudios (11644 pacientes) aleatorizados una disminución del riesgo de parto pre término antes de las 34 0/7 semanas en pacientes de alto riesgo por antecedente de parto pre término o acortamiento cervical sometidas a

progesterona vaginal (nueve estudios 3769 pacientes) RR 0.78, (CI95% 0.68-0.9) y para el grupo caproato 17 alfa hidroxiprogestero. (5 estudios, 3053 pacientes) RR 0.83 (CI 95% 0.68- 1.01), aunque en este caso es importante tomar en consideración factores como la heterogeneidad entre los distintos grupos, así como la inclusión de un tercer grupo determinado por la intervención de progesterona micronizada por vía oral de modo que los grupos de comparación incluyan placebo o cualquiera de las intervenciones planteadas. (103)

Dicho esto, uno de los puntos más significativos de la evidencia mencionada es que probablemente el efecto terapéutico de la progesterona micronizada y el caproato 17 alfa hidroxiprogestero no difieran sustancialmente en grupos de alto riesgo para parto pre término recurrente de modo que, sumado a su perfil de seguridad favorable, la implantación de regímenes de progesterona micronizada resulta una intervención adecuada, aunque la evidencia de peso que compare estas dos intervenciones directamente en el contexto de antecedente de parto pre término es limitada.

Para el medio costarricense existe la limitante significativa de no contar con fármacos como el caproato 17 alfa hidroxiprogestero, siendo este el medicamento aprobado para la prevención de parto pre término recurrente por parte de entidades internacionales, sin embargo, en nuestro medio las estrategias preventivas se fundamentan en el uso de progesterona micronizada a dosis de 200 mg diarios por vía vaginal u oral.

CONCLUSION

De este modo se puede concluir que el síndrome del parto pre término representa una entidad intrínsecamente compleja la cual presenta desafíos importantes especialmente en cuanto a su caracterización epidemiológica, y el entendimiento de los distintos mecanismos fisiopatológicos subyacentes que conducen a la activación patológica de la vía común del parto en esta entidad, lo que ha llevado a dificultades significativas en el entendimiento de esta patología.

Concordante a esto la identificación de poblaciones de riesgo ha sido especialmente difícil especialmente ya que en la mayoría de casos este desenlace se presenta en pacientes sin factores de riesgo identificables, y en caso de que estos se presenten la corrección o tratamiento de estos generalmente no conduce a una disminución del riesgo.

Sin embargo, la implementación de estrategias de predicción y prevención que permitan un impacto real en cuanto a la morbi mortalidad neonatal e infantil relacionada a esta patología son un foco especial de atención en el manejo. En este sentido es válido concluir que la identificación de pacientes de alto riesgo de parto pre término basada en factores clínicos como la historia obstétrica especialmente el antecedente de un parto pre término previo, en combinación con factores del embarazo actual como la identificación de una longitud cervical inferior a 25 mm entre las 18 0/7 – 24 0/7 representan los puntos más importantes permitiendo dividir la a la población gestante en grupos de alto y bajo riesgo. Siendo este primer grupo el mayormente beneficiado con la implementación de estrategias preventivas.

Dicho esto, la implementación de estrategias fundamentadas en el uso de progesterona micronizada parecieran ser equivalentes al uso de otras estrategias como aquellas basadas en el uso 17 alfa caproato de hidroxiprogestero en cuanto a la prevención del parto pre término, siendo esto especialmente significativo dado que de momento estas últimas se consideran el estándar de cuidado en paciente de alto riesgo, además de que para nuestro medio existe una limitante significativa en relación a la accesibilidad a este compuesto.

Menos claro es el papel de las estrategias preventivas en pacientes consideradas de bajo riesgo, aunque pareciera que el uso de estrategias basadas en el uso de progesterona pudiera un efecto benéfico sin aumentar el riesgo de desenlaces adversos neonatales.

Por lo tanto, estas estrategias parecieran ser la medida más efectiva de prevención del parto pre término.

BIBLIOGRAFIA

1. Kramer MS, Papageorghiou A, Culhane J, Bhutta Z, Goldenberg RL, Gravett M, Iams JD, Conde-Agudelo A, Waller S, Barros F, Knight H, Villar J. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Feb;206(2):108-12. doi: 10.1016/j.ajog.2011.10.864. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22118964.
2. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Oct;52:3-12. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29779863.
3. Klebanoff MA, Keim SA. Epidemiology: the changing face of preterm birth. *Clin Perinatol.* 2011 Sep;38(3):339-50. doi: 10.1016/j.clp.2011.06.006. PMID: 21890013
4. Tita AT, Landon MB, Spong CY, Lai Y, Leveno KJ, Varner MW, Moawad AH, Caritis SN, Meis PJ, Wapner RJ, Sorokin Y, Miodovnik M, Carpenter M, Peaceman AM, O'Sullivan MJ, Sibai BM, Langer O, Thorp JM, Ramin SM, Mercer BM; Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med.* 2009 Jan 8;360(2):111-20. doi: 10.1056/NEJMoa0803267. PMID: 19129525; PMCID: PMC2811696.
5. Managing complications in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors. Geneva: World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research; 2000, reprint 2007 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9241545879/en/, accessed 9 July 2015).
6. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, Landoulsi S, Jampathong N, Kongwattanakul K, Laopaiboon M, Lewis C, Rattanakanokchai S, Teng DN, Thinkhamrop J, Watananirun K, Zhang J, Zhou W, Gülmezoglu AM. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health.* 2019 Jan;7(1):e37-e46. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30389451; PMCID: PMC6293055.
7. Wendy Cárcamo Madrid, Mario Tristán López, Heriberto Rodríguez Gudiel, Leonardo Orozco Saborío, María Eugenia García Monge, Rodolfo Andrino Álvarez, Alfredo Beitía Samudio, Miguel Guidos Serrano, Silvia Guerrero Miranda, Jorge Cruz González, Ricardo Muñoz Acuña, Flor Rosado Torres, Mariela Rodríguez Ocampo. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO DE PARTO PRETÉRMINO. 2018 San José Costa Rica – IHCAI Institute, FECASOG
8. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol.* 2017 Nov;41(7):387-391. doi: 10.1053/j.semperi.2017.07.009. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28865982.

9. Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, Grobman WA, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(1): 103e1–e14.
10. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):75-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4. PMID: 18177778; PMCID: PMC7134569.
11. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health*. 2014 May;128(5):399-403. doi: 10.1016/j.puhe.2014.03.010. Epub 2014 May 1. PMID: 24794180.
12. Singer D. Die Langzeitprognose von Frühgeborenen: Was sich hinter den Statistiken verbirgt [Long-term outcome of preterm neonates: the message behind the statistics]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2006 Apr;210(2):50-9. German. doi: 10.1055/s-2006-931552. PMID: 16565939.
13. Manuck, T. A., Rice, M. M., Bailit, J. L., Grobman, W. A., Reddy, U. M., Wapner, R. J., Thorp, J. M., Caritis, S. N., Prasad, M., Tita, A. T., Saade, G. R., Sorokin, Y., Rouse, D. J., Blackwell, S. C., Tolosa, J. E., & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network (2016). Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. *American journal of obstetrics and gynecology*, 215(1), 103.e1–103.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.004>
14. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sánchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID 3rd, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):443-56. doi: 10.1542/peds.2009-2959. Epub 2010 Aug 23. PMID: 20732945; PMCID: PMC2982806.
15. Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, Nicholson JM, Caughey AB. Risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age. *Obstet Gynecol*. 2012;120(1):76-82. doi:10.1097/AOG.0b013e31825bd286
16. Usher RH, Allen AC, McLean FH. Risk of respiratory distress syndrome related to gestational age, route of delivery, and maternal diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1971 Nov;111(6):826-32. doi: 10.1016/0002-9378(71)90495-9. PMID: 5209554.
17. Johnson S, Evans TA, Draper ES, Field DJ, Manktelow BN, Marlow N, Matthews R, Petrou S, Seaton SE, Smith LK, Boyle EM. Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015

- Jul;100(4):F301-8. doi: 10.1136/archdischild-2014-307684. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25834170; PMCID: PMC4484499.
18. Raju TN. The problem of late-preterm (near-term) births: a workshop summary. *Pediatr Res.* 2006 Dec;60(6):775-6. doi: 10.1203/01.pdr.0000246074.73342.1e. Epub 2006 Oct 25. PMID: 17065577.
 19. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr.* 2009 Feb;154(2):169-76. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.08.020. Epub 2008 Dec 10. PMID: 19081113.
 20. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol.* 2008 Jan;111(1):35-41. doi: 10.1097/01.AOG.0000297311.33046.73. PMID: 18165390.
 21. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenaer AG, Morris JM, Mol BW. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Oct;205(4): 374.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.015. Epub 2011 Jul 20. PMID: 21864824.
 22. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science.* 2014 Aug 15;345(6198):760-5. doi: 10.1126/science.1251816. Epub 2014 Aug 14. PMID: 25124429; PMCID: PMC4191866.
 23. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongsa T, Mazor M. The preterm parturition syndrome. *BJOG.* 2006 Dec;113 Suppl 3(Suppl 3):17-42. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01120.x. Erratum in: *BJOG.* 2008 Apr;115(5):674-5. PMID: 17206962; PMCID: PMC7062298.
 24. Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Periodontol.* 2013 Apr;84(4 Suppl):S170-80. doi: 10.1902/jop.2013.1340015. PMID: 23631577.
 25. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;(1):CD000262. doi: 10.1002/14651858.CD000262.pub4. PMID: 23440777
 26. McDonagh S, Maidji E, Ma W, Chang HT, Fisher S, Pereira L. Viral and bacterial pathogens at the maternal-fetal interface. *J Infect Dis.* 2004 Aug 15;190(4):826-34. doi: 10.1086/422330. Epub 2004 Jul 21. PMID: 15272412.

27. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014 May 21;6(237):237ra65. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599. PMID: 24848255; PMCID: PMC4929217.
28. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Gotsch F, Dong Z, Ahmed AI, Yoon BH, Hassan SS, Kim CJ, Korzeniewski SJ, Yeo L, Kim YM. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Jul;28(11):1343-1359. doi: 10.3109/14767058.2014.954243. Epub 2014 Sep 24. Erratum in: *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Jul;33(14):2506. PMID: 25123515; PMCID: PMC4372495.
29. Elovitz MA, Saunders T, Ascher-Landsberg J, Phillippe M. Effects of thrombin on myometrial contractions in vitro and in vivo. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Oct;183(4):799-804. doi: 10.1067/mob.2000.108897. PMID: 11035316.
30. Kim YM, Bujold E, Chaiworapongsa T, Gomez R, Yoon BH, Thaler HT, Rotmensch S, Romero R. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Oct;189(4):1063-9. doi: 10.1067/s0002-9378(03)00838-x. PMID: 14586356.
31. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Mar;204(3):193-201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009. Epub 2010 Nov 20. PMID: 21094932; PMCID: PMC3369813.
32. Chaiworapongsa T, Romero R, Tarca A, Kusanovic JP, Mittal P, Kim SK, Gotsch F, Erez O, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Pacora P, Ogge G, Dong Z, Kim CJ, Yeo L, Hassan SS. A subset of patients destined to develop spontaneous preterm labor has an abnormal angiogenic/anti-angiogenic profile in maternal plasma: evidence in support of pathophysiologic heterogeneity of preterm labor derived from a longitudinal study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 Dec;22(12):1122-39. doi: 10.3109/14767050902994838. PMID: 19916710; PMCID: PMC3437777.
33. Tan H, Yi L, Rote NS, Hurd WW, Mesiano S. Progesterone receptor-A and -B have opposite effects on proinflammatory gene expression in human myometrial cells: implications for progesterone actions in human pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 May;97(5):E719-30. doi: 10.1210/jc.2011-3251. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22419721; PMCID: PMC3339884.
34. Shynlova O, Tsui P, Jaffer S, Lye SJ. Integration of endocrine and mechanical signals in the regulation of myometrial functions during pregnancy and labour. *Eur J Obstet Gynecol*

- Reprod Biol. 2009 May;144 Suppl 1:S2-10. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.02.044. Epub 2009 Mar 18. PMID: 19299064.
35. Strauss JF 3rd. Extracellular matrix dynamics and fetal membrane rupture. *Reprod Sci.* 2013 Feb;20(2):140-53. doi: 10.1177/1933719111424454. Epub 2012 Jan 19. PMID: 22267536; PMCID: PMC3826277.
 36. Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model. *Reproduction.* 2012 Apr;143(4):429-38. doi: 10.1530/REP-11-0466. Epub 2012 Feb 18. PMID: 22344465.
 37. Renthall NE, Williams KC, Mendelson CR. MicroRNAs--mediators of myometrial contractility during pregnancy and labour. *Nat Rev Endocrinol.* 2013 Jul;9(7):391-401. doi: 10.1038/nrendo.2013.96. Epub 2013 May 14. PMID: 23669656.
 38. Condon JC, Hardy DB, Kovaric K, Mendelson CR. Up-regulation of the progesterone receptor (PR)-C isoform in laboring myometrium by activation of nuclear factor-kappaB may contribute to the onset of labor through inhibition of PR function. *Mol Endocrinol.* 2006 Apr;20(4):764-75. doi: 10.1210/me.2005-0242. Epub 2005 Dec 8. PMID: 16339279.
 39. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2012 Oct;120(4):964-73. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182723b1b. PMID: 22996126.
 40. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ. Births: Preliminary Data for 2015. *Natl Vital Stat Rep.* 2016 Jun;65(3):1-15. PMID: 27309256.
 41. Goldenberg RL, Cliver SP, Mulvihill FX, Hickey CA, Hoffman HJ, Klerman LV, Johnson MJ. Medical, psychosocial, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Nov;175(5):1317-24. doi: 10.1016/s0002-9378(96)70048-0. PMID: 8942508.
 42. Grobman WA, Parker CB, Willinger M, Wing DA, Silver RM, Wapner RJ, Simhan HN, Parry S, Mercer BM, Haas DM, Peaceman AM, Hunter S, Wadhwa P, Elovitz MA, Foroud T, Saade G, Reddy UM; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Nulliparous Pregnancy Outcomes Study: Monitoring Mothers-to-Be (nuMoM2b) Network*. Racial Disparities in Adverse Pregnancy Outcomes and Psychosocial Stress. *Obstet Gynecol.* 2018 Feb;131(2):328-335. doi: 10.1097/AOG.0000000000002441. PMID: 29324613; PMCID: PMC5785441.

43. Macones GA, Parry S, Elkousy M, Clothier B, Ural SH, Strauss JF. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(6):1504–1508
44. Alhusen JL, Bower KM, Epstein E, Sharps P. Racial Discrimination and Adverse Birth Outcomes: An Integrative Review. *J Midwifery Womens Health*. 2016 Nov;61(6):707-720. doi: 10.1111/jmwh.12490. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27737504; PMCID: PMC5206968.
45. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Behrman RE, Butler AS, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2007. PMID: 20669423.
46. Kosa JL, Guendelman S, Pearl M, Graham S, Abrams B, Kharrazi M. The association between pre-pregnancy BMI and preterm delivery in a diverse southern California population of working women. *Matern Child Health J*. 2011 Aug;15(6):772-81. doi: 10.1007/s10995-010-0633-4. PMID: 20602159; PMCID: PMC3131509.
47. Zhu BP. Effect of interpregnancy interval on birth outcomes: findings from three recent US studies. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005 Apr;89 Suppl 1:S25-33. doi: 10.1016/j.ijgo.2004.08.002. PMID: 15820365.
48. Shachar BZ, Mayo JA, Lyell DJ, Baer RJ, Jelliffe-Pawlowski LL, Stevenson DK, Shaw GM. Interpregnancy interval after live birth or pregnancy termination and estimated risk of preterm birth: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2016 Nov;123(12):2009-2017. doi: 10.1111/1471-0528.14165. Epub 2016 Jul 13. PMID: 27405702.
49. Shah NR, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Feb;182(2):465-72. doi: 10.1016/s0002-9378(00)70240-7. PMID: 10694353; PMCID: PMC2706697.
50. Ion R, Bernal AL. Smoking and Preterm Birth. *Reprod Sci*. 2015 Aug;22(8):918-26. doi: 10.1177/1933719114556486. Epub 2014 Nov 12. PMID: 25394641.
51. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. *Obstetric Care Consensus No. 8: Interpregnancy Care*. *Obstet Gynecol*. 2019 Jan;133(1):e51-e72. doi: 10.1097/AOG.0000000000003025. PMID: 30575677.
52. ACOG Committee Opinion No. 736: Optimizing Postpartum Care. *Obstet Gynecol*. 2018 May;131(5):e140-e150. doi: 10.1097/AOG.0000000000002633. PMID: 29683911.

53. Schieve LA, Handler A, Hershov R, Persky V, Davis F. Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome. *Am J Public Health*. 1994 Mar;84(3):405-10. doi: 10.2105/ajph.84.3.405. PMID: 8129056; PMCID: PMC1614832.
54. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;2011(1):CD002256. doi: 10.1002/14651858.CD002256.pub2. PMID: 21249652; PMCID: PMC7144687.
55. McDonald H, Brocklehurst P, Parsons J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD000262. doi: 10.1002/14651858.CD000262.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD000262. PMID: 15674870.
56. Committee Opinion No. 569: oral health care during pregnancy and through the lifespan. *Obstet Gynecol*. 2013 Aug;122(2 Pt 1):417-422. doi: 10.1097/01.AOG.0000433007.16843.10. PMID: 23969828.
57. Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, Jared HL, Lief S, McKaig RG, Mauriello SM, Moss KL, Beck JD. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2006 Jan;107(1):29-36. doi: 10.1097/01.AOG.0000190212.87012.96. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2006 May;107(5):1171. PMID: 16394036.
58. Uppal A, Uppal S, Pinto A, Dutta M, Shrivatsa S, Dandolu V, Mupparapu M. The effectiveness of periodontal disease treatment during pregnancy in reducing the risk of experiencing preterm birth and low birth weight: a meta-analysis. *J Am Dent Assoc*. 2010 Dec;141(12):1423-34. doi: 10.14219/jada.archive.2010.0104. PMID: 21119126.
59. Ihezor-Ejiofor Z, Middleton P, Esposito M, Glenny AM. Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 12;6(6):CD005297. doi: 10.1002/14651858.CD005297.pub3. PMID: 28605006; PMCID: PMC6481493.
60. Goldenberg RL, Culhane JF. Preterm birth and periodontal disease. *N Engl J Med*. 2006 Nov 2;355(18):1925-7. doi: 10.1056/NEJMe068210. PMID: 17079769.
61. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK. Births: Final Data for 2018. *Natl Vital Stat Rep*. 2019 Nov;68(13):1-47. PMID: 32501202.
62. McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Jun;196(6):576.e1-6; discussion 576.e6-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.01.039. PMID: 17547902.

63. Esplin MS, O'Brien E, Fraser A, Kerber RA, Clark E, Simonsen SE, Holmgren C, Mineau GP, Varner MW. Estimating recurrence of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2008 Sep;112(3):516-23. doi: 10.1097/AOG.0b013e318184181a. PMID: 18757647.
64. Kazemier BM, Buijs PE, Mignini L, Limpens J, de Groot CJ, Mol BW; EBM CONNECT. Impact of obstetric history on the risk of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies: a systematic review. *BJOG.* 2014 Sep;121(10):1197-208; discussion 1209. doi: 10.1111/1471-0528.12896. Epub 2014 Jun 5. PMID: 24899245.
65. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med.* 1996 Feb 29;334(9):567-72. doi: 10.1056/NEJM199602293340904. PMID: 8569824.
66. Mella MT, Berghella V. Prediction of preterm birth: cervical sonography. *Semin Perinatol.* 2009 Oct;33(5):317-24. doi: 10.1053/j.semperi.2009.06.007. PMID: 19796729.
67. Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 May;31(5):579-87. doi: 10.1002/uog.5323. PMID: 18412093.
68. Zhuang H, Hong S, Zheng L, Zhang L, Zhuang X, Wei H, Yang Y. Effects of cervical conisation on pregnancy outcome: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2019 Jan;39(1):74-81. doi: 10.1080/01443615.2018.1463206. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29884103.
69. Bevis KS, Biggio JR. Cervical conization and the risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Jul;205(1):19-27. doi: 10.1016/j.ajog.2011.01.003. Epub 2011 Feb 23. PMID: 21345402.
70. Conner SN, Frey HA, Cahill AG, Macones GA, Colditz GA, Tuuli MG. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2014 Apr;123(4):752-61. doi: 10.1097/AOG.000000000000174. PMID: 24785601; PMCID: PMC4113318.
71. 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.* 2016 Sep;215(3):B2-7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.027. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27133011.

72. Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC. System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 1980 Jun;55(6):692-5. PMID: 7383454.
73. Meertens LJE, van Montfort P, Scheepers HCJ, van Kuijk SMJ, Aardenburg R, Langenveld J, van Dooren IMA, Zwaan IM, Spaanderman MEA, Smits LJM. Prediction models for the risk of spontaneous preterm birth based on maternal characteristics: a systematic review and independent external validation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018 Aug;97(8):907-920. doi: 10.1111/aogs.13358. Epub 2018 May 9. PMID: 29663314; PMCID: PMC6099449.
74. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams JD, Meis PJ, Copper RL, Johnson F, Thom E, McNellis D, Miodovnik M, Menard MK, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF, Roberts J. The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Jun;174(6):1885-93; discussion 1893-5. doi: 10.1016/s0002-9378(96)70225-9. PMID: 8678155.
75. To MS, Skentou CA, Royston P, Yu CK, Nicolaides KH. Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Apr;27(4):362-7. doi: 10.1002/uog.2773. PMID: 16565989.
76. Iams JD, Berghella V. Care for women with prior preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Aug;203(2):89-100. doi: 10.1016/j.ajog.2010.02.004. Epub 2010 Apr 24. PMID: 20417491; PMCID: PMC3648852.
77. Berghella V, Bega G, Tolosa JE, Berghella M. Ultrasound assessment of the cervix. *Clin Obstet Gynecol.* 2003 Dec;46(4):947-62. doi: 10.1097/00003081-200312000-00026. PMID: 14595237.
78. Owen J, Iams JD; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. What we have learned about cervical ultrasound. *Semin Perinatol.* 2003 Jun;27(3):194-203. doi: 10.1016/s0146-0005(03)00021-1. PMID: 12889586.
79. Hernandez-Andrade E, Romero R, Ahn H, Hussein Y, Yeo L, Korzeniewski SJ, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Transabdominal evaluation of uterine cervical length during pregnancy fails to identify a substantial number of women with a short cervix. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Sep;25(9):1682-9. doi: 10.3109/14767058.2012.657278. Epub 2012 Mar 16. PMID: 22273078; PMCID: PMC3422449.
80. Friedman AM, Schwartz N, Ludmir J, Parry S, Bastek JA, Sehdev HM. Can transabdominal ultrasound identify women at high risk for short cervical length? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013 Jun;92(6):637-41. doi: 10.1111/aogs.12111. Epub 2013 Apr 17. PMID: 23590553.

81. Orzechowski KM, Boelig RC, Berghella V. Cervical Length Screening in Asymptomatic Women at High Risk and Low Risk for Spontaneous Preterm Birth. *Clin Obstet Gynecol*. 2016 Jun;59(2):241-51. doi: 10.1097/GRF.000000000000195. PMID: 27015227.
82. Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2007 Aug;110(2 Pt 1):311-7. doi: 10.1097/01.AOG.0000270112.05025.1d. PMID: 17666605.
83. Greco E, Gupta R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31(3):154-61. doi: 10.1159/000335686. Epub 2012 Mar 6. PMID: 22399065.
84. Saade GR, Thom EA, Grobman WA, Iams JD, Mercer BM, Reddy UM, Tita ATN, Rouse DJ, Sorokin Y, Wapner RJ, Leveno KJ, Blackwell SC, Esplin MS, Tolosa JE, Thorp JM, Caritis SN, Vandorsten JP; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Cervical funneling or intra-amniotic debris and preterm birth in nulliparous women with midtrimester cervical length less than 30 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Dec;52(6):757-762. doi: 10.1002/uog.18960. Epub 2018 Oct 26. PMID: 29155504; PMCID: PMC5960623.
85. Orzechowski KM, Boelig RC, Baxter JK, Berghella V. A universal transvaginal cervical length screening program for preterm birth prevention. *Obstet Gynecol*. 2014 Sep;124(3):520-525. doi: 10.1097/AOG.0000000000000428. PMID: 25162252.
86. Werner EF, Hamel MS, Orzechowski K, Berghella V, Thung SF. Cost-effectiveness of transvaginal ultrasound cervical length screening in singletons without a prior preterm birth: an update. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Oct;213(4):554.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.020. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26071914.
87. Jain S, Kilgore M, Edwards RK, Owen J. Revisiting the cost-effectiveness of universal cervical length screening: importance of progesterone efficacy. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jul;215(1):101.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.165. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26821336.
88. Pizzi LT, Seligman NS, Baxter JK, Jutkowitz E, Berghella V. Cost and cost effectiveness of vaginal progesterone gel in reducing preterm birth: an economic analysis of the PREGNANT trial. *Pharmacoeconomics*. 2014 May;32(5):467-78. doi: 10.1007/s40273-014-0133-2. PMID: 24715602.
89. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA 3rd, Miodovnik M, Langer O, Sibai B, McNellis D; National Institute of Child Health and Human Development, Maternal-Fetal Medicine Units Network. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for

- spontaneous preterm birth. *JAMA*. 2001 Sep 19;286(11):1340-8. doi: 10.1001/jama.286.11.1340. PMID: 11560539.
90. Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, Weiner S, Bolognese RJ, Wapner RJ. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Oct;177(4):723-30. doi: 10.1016/s0002-9378(97)70259-x. PMID: 9369810.
91. 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*. 2016 Sep;215(3):B2-7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.027. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27133011.
92. Keirse MJ. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 Feb;97(2):149-54. doi: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb01740.x. PMID: 2138496.
93. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O'Sullivan MJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM, Gabbe S; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*. 2003 Jun 12;348(24):2379-85. doi: 10.1056/NEJMoa035140.
94. Norwitz ER, Caughey AB. Progesterone supplementation and the prevention of preterm birth. *Rev Obstet Gynecol*. 2011 Summer;4(2):60-72. PMID: 22102929; PMCID: PMC3218546.
95. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of Vincenzo Berghella. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 May;206(5):376-86. doi: 10.1016/j.ajog.2012.03.010. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Jan;208(1):86. PMID: 22542113.
96. Blackwell SC, Gyamfi-Bannerman C, Biggio JR Jr, Chauhan SP, Hughes BL, Louis JM, Manuck TA, Miller HS, Das AF, Saade GR, Nielsen P, Baker J, Yuzko OM, Reznichenko GI, Reznichenko NY, Pekarev O, Tatarova N, Gudeman J, Birch R, Jozwiakowski MJ, Duncan M, Williams L, Krop J. 17-OHPC to Prevent Recurrent Preterm Birth in Singleton Gestations (PROLONG Study): A Multicenter, International, Randomized Double-Blind Trial. *Am J Perinatol*. 2020 Jan;37(2):127-136. doi: 10.1055/s-0039-3400227. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31652479.

97. Sibai B, Saade GR, Das AF, Gudeman J. Safety review of hydroxyprogesterone caproate in women with a history of spontaneous preterm birth. *J Perinatol.* 2021 Apr;41(4):718-725. doi: 10.1038/s41372-020-00849-y. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33057132; PMCID: PMC8049867.
98. Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, Robson SC, McConnachie A, Petrou S, Sebire NJ, Lavender T, Whyte S, Norrie J; OPPTIMUM study group. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2016 May 21;387(10033):2106-2116. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00350-0. Epub 2016 Feb 24. Erratum in: *Lancet.* 2019 Jan 19;393(10168):228. Erratum in: *Lancet.* 2019 Apr 20;393(10181):1596. PMID: 26921136; PMCID: PMC5406617.
99. O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Defranco EA, Fusey S, Soma-Pillay P, Porter K, How H, Schackis R, Eller D, Trivedi Y, Vanburen G, Khandelwal M, Trofatter K, Vidyadhari D, Vijayaraghavan J, Weeks J, Dattel B, Newton E, Chazotte C, Valenzuela G, Calda P, Bsharat M, Creasy GW. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Oct;30(5):687-96. doi: 10.1002/uog.5158. PMID: 17899572.
100. Crowther CA, Ashwood P, McPhee AJ, Flenady V, Tran T, Dodd JM, Robinson JS; PROGRESS Study Group. Vaginal progesterone pessaries for pregnant women with a previous preterm birth to prevent neonatal respiratory distress syndrome (the PROGRESS Study): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *PLoS Med.* 2017 Sep 26;14(9):e1002390. doi: 10.1371/journal.pmed.1002390. PMID: 28949973; PMCID: PMC5614421.
101. Saccone G, Khalifeh A, Elimian A, Bahrami E, Chaman-Ara K, Bahrami MA, Berghella V. Vaginal progesterone vs intramuscular 17 α -hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singleton gestations: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Mar;49(3):315-321. doi: 10.1002/uog.17245. Epub 2017 Feb 6. PMID: 27546354.
102. Oler E, Eke AC, Hesson A. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing 17 α -hydroxyprogesterone caproate and vaginal progesterone for the prevention of recurrent spontaneous preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017 Jul;138(1):12-16. doi: 10.1002/ijgo.12166. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28369874.
103. EPPPIC Group. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet.* 2021 Mar 27;397(10280):1183-1194. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00217-8. Erratum in: *Lancet.* 2021 Apr 17;397(10283):1446. PMID: 33773630.