

# UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

## FACULTAD DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA,  
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO: 290F  
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA II



## **PREDICCIÓN DEL PARTO PREMATURO EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA: LA IMPORTANCIA DEL CERVIX**

Trabajo de Tesis Doctoral

*Presentado por* DÑA. ANA CASANOVA FUSET

Directores:

PROF. DR. D. VICENTE SERRA SERRA

PROF. DR. D. ALFREDO PERALES MARIN

VALENCIA, 2013



# UNIVERSIDAD DE VALENCIA

Prof. VICENTE SERRA SERRA  
*Catedrático*  
Prof. ALFREDO PERALES MARÍN  
*Profesor Titular*  
Tel : 963864170 Fax: 963864815



Departamento de Pediatría,  
Obstetricia y Ginecología.  
Facultad de Medicina.  
Avda. Blasco Ibañez 17.  
Valencia 46010.  
ESPAÑA

Valencia, 2 Septiembre 2013

Por la presente certificamos que el proyecto de Tesis Doctoral abajo reseñado ha sido realizado íntegramente bajo nuestra dirección y consideramos que reúne los requisitos necesarios para poder ser defendido ante el tribunal que designe la Universidad.

Título Tesis Doctoral:

"PREDICCIÓN DEL PARTO PRETERMINO EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA:  
IMPORTANCIA DEL CERVIX"

Doctoranda:

D<sup>a</sup>. ANA CASANOVA FUSET

A blue ink signature consisting of several overlapping loops and curves.

Fdo.: Prof. Vicente Serra Serra

A blue ink signature with a stylized, cursive script.

Fdo.: Prof. Alfredo Perales Marín



*A mis padres...*



## **AGRADECIMIENTOS**

A mis directores de Tesis Doctoral, D. Alfredo Perales, Jefe de Servicio de Obstetricia del hospital Maternal La Fe y D. Vicente Serra, catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia y Jefe de Obstetricia del Instituto Valenciano de Infertilidad, por haberme contagiado sus inquietudes científicas y por su estímulo constante para realizar este trabajo. Quisiera expresar mi gratitud y admiración por sus conocimientos, disponibilidad y capacidad de trabajo.

Al Dr Ricardo Bou, Jefe del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital de La Ribera, por su asesoramiento en aspectos estadísticos.

A mis padres, por sus esfuerzos continuos para lograr que me hiciera médico.

A Edu, Ana y Paz por el tiempo robado, la paciencia, el apoyo, la comprensión y amor que me dais todos los días.

A Eduardo Rovira, por sus aportaciones de última hora.



**INDICE**

1.-INTRODUCCION	29
1.1. Epidemiología del parto pretérmino.	31
1.2. Etiopatogenia del parto pretérmino.	34
1.2.1. Infección intrauterina.	34
1.2.2. Malformaciones uterinas, miomas cirugía e incompetencia cervical.	35
1.2.3. Causas inmunológicas.	36
1.2.4. Distensión uterina excesiva.	36
1.2.5. Factores fetales.	37
1.3. Detección de la población de riesgo.	38
1.3.1. Factores de riesgo.	38
1.3.1.1. Factores demográficos y conductuales.	38
1.3.1.2. Edad materna.	39
1.3.1.3. Ganancia ponderal.	39
1.3.1.4. Antecedentes de parto pretérmino.	39
1.3.1.5. Gestación múltiple.	39
1.3.1.6. Metrorragia del primer y segundo trimestre.	40
1.3.1.7. Bacteriuria asintomática y vaginosis bacteriana.	40
1.3.2. Marcadores biofísicos.	41
1.3.2.1. Dinámica uterina.	41
1.3.2.2. Cambios cervicales.	42
1.3.2.2.1 Evaluación mediante tacto vaginal.	43
1.3.2.2.2 Evaluación ultrasonográfica del cuello uterino.	44
1.3.3 Marcadores bioquímicos.	47
1.3.4. La pirámide invertida.	50
1.4. Prevención del parto pretérmino.	52
1.4.1.- Intervenciones potencialmente beneficiosas.	52
1.3.1.1. Suplementos de progesterona.	52
1.4.1.2. Utero inhibición.	54
1.4.1.2. Cese del tabaco y drogas.	55
1.4.1.3. Control de gestaciones múltiples mediante técnicas de reproducción asistida.	55
1.4.1.4. Cerclaje cervical.	55

1.4.4.5. Pesario	56
1.4.4.6. Reposo laboral.	56
1.4.4.7. Control nutricional.	57
1.4.4.8 Periodo intergenésico corto.	57
1.4.2.- Intervenciones con beneficio no comprobado.	57
1.4.2.1. Diagnóstico y tratamiento de la infección genital.	57
1.4.2.2. Tratamiento de la enfermedad periodontal.	57
1.4.2.2. Medición de la dinámica uterina.	58
1.4.2.3. Reposo en cama y hospitalización.	58
1.4.2.4. Abstinencia sexual.	58
1.4.2.5. Antibióticos.	58
1.4.2.6. Corticoides y sulfato de magnesio.	60
1.5. Tratamiento de la amenaza de parto pretérmino.	62
1.6. Técnicas de reproducción asistida y resultado perinatal.	63
2. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS.	67
3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO.	71
3.1. Pacientes.	73
3.2. Diseño del estudio.	74
3.2.1. Características generales de las pacientes incluidas en el estudio.	75
3.2.2. Variables del estudio.	79
3.3. Instrumentos y método.	84
3.3.1. Medición de la longitud cervical.	84
3.3.2. Método estadístico.	85
4. RESULTADOS	91
4.1. Estudio descriptivo de la longitud cervical durante la gestación.	93
4.1.1. Gestaciones únicas.	93
4.1.2. Gestaciones gemelares.	96

4.1.3. Diferencias de longitud cervical entre gestaciones únicas y gemelares.	99
4.1.4. Influencia del tipo de concepción.	104
4.1.4.1. Reproducción asistida vs concepción natural.	104
4.1.4.1.1. Gestaciones únicas.	104
4.1.4.1.2. Gestaciones gemelares.	108
4.1.4.2. Diferencias según los tipos de técnica empleada de reproducción asistida.	111
4.1.4.2.1. Gestaciones únicas.	111
4.1.4.2.2. Gestaciones gemelares.	113
4.1.5. Análisis de la longitud cervical en función de otras variables potenciales de influencia.	116
4.1.5.1. Tabaquismo.	116
4.1.5.1.1. Gestaciones únicas.	116
4.1.5.1.2. Gestaciones gemelares.	118
4.1.5.2. Antecedentes obstétricos.	120
4.1.5.2.1. Diferencias entre nulíparas y multiparas.	120
4.1.5.2.1.1. Gestaciones únicas.	120
4.1.5.2.1.2. Gestaciones gemelares.	122
4.1.5.2.2. Influencia de abortos previos.	124
4.1.5.2.2.1. Gestaciones únicas.	124
4.1.5.2.2.2. Gestaciones gemelares.	127
4.1.6.2.3. Partos pretérmino previo.	130
4.1.6.2.3.1. Gestaciones únicas.	130
4.1.6.2.3.2. Gestaciones gemelares.	133
4.1.5.3. Anomalías uterinas.	136
4.1.5.3.1. Gestaciones únicas.	136
4.1.5.3.2. Gestaciones gemelares.	138

4.1.5.4. Edad materna.	140
4.1.5.4.1. Gestaciones únicos.	142
4.1.5.4.1. Gestaciones gemelares.	144
4.1.5.5. Índice de masa corporal.	147
4.1.5.5.1. Gestaciones únicas.	149
4.1.5.5.2. Gestaciones gemelares.	152
4.2. Predicción del parto pretérmino en función de la longitud cervical.	155
4.2.1. Variables predictoras de parto pretérmino espontáneo en gestaciones únicas.	158
4.2.2. Variables predictoras de parto pretérmino espontáneo en gestaciones gemelares.	162
4.2.3. Longitud cervical como variable predictora de parto pretérmino espontáneo.	165
4.2.3.1. Gestaciones únicas.	165
4.2.3.2. Gestaciones gemelares.	168
4.2.4. Curvas ROC de longitud cervical en gestaciones únicas.	171
4.2.4.1. Análisis predictivo de parto espontáneo antes de la semana 37 durante el intervalo de 19 a 22 semanas en gestaciones únicas.	173
4.2.4.2. Análisis predictivo de parto espontáneo antes de la semana 34 durante el intervalo de 19 a 22 semanas en gestaciones únicas.	175
4.2.4.3. Análisis predictivo de parto espontáneo antes de la semana 32 durante el intervalo de 19 a 22 semanas en gestaciones únicas.	177
4.2.4.4. Análisis predictivo de parto espontáneo antes de la semana 28 durante el intervalo de 19 a 22 semanas en gestaciones únicas.	179
4.2.5. Curvas ROC de longitud cervical en gestaciones gemelares.	181
4.2.5.1. Análisis predictivo de parto espontáneo antes de la semana 37 durante el intervalo de 19 a 22 semanas en gestaciones gemelares.	183

4.2.5.2. Análisis predictivo de parto espontáneo antes de la semana 34 durante el intervalo de 19 a 22 semana en gestaciones gemelares.	185
4.2.5.3. Análisis predictivo de parto espontáneo antes de la semana 32 durante el intervalo de 19 a 22 semanas en gestaciones gemelares.	187
4.2.5.4. Análisis predictivo de parto espontáneo antes de la semana 28 durante el intervalo de 19 a 22 semanas en gestaciones gemelares.	189
4.3. Factores determinantes de parto pretérmino espontáneo.	191
4.3.1 Gestaciones únicas.	191
4.3.2. Gestaciones gemelares.	195
4.4. Modelo para calcular el riesgo de parto pretérmino durante las semanas 19 a 22.	197
4.4.1 Gestaciones únicas.	197
4.4.1.1. Predicción de parto espontáneo antes de la semana 37.	197
4.4.1.2. Predicción de parto espontáneo antes de la semana 34.	201
4.4.2. Gestaciones gemelares.	205
4.4.2.1. Predicción de parto espontáneo antes de la semana 37.	205
4.4.2.2. Predicción de parto espontáneo antes de la semana 34.	208
5. DISCUSION.	211
6. CONCLUSIONES.	243
7. BIBLIOGRAFIA.	247



## **TABLAS**

Tabla 1. Longitud cervical (cm) en función de la semana de gestación en embarazos únicos.	94
Tabla 2. Longitud cervical (cm) en función de semana de gestación en embarazos gemelares.	97
Tabla 3. Comparación longitud cervical (cm) entre gestaciones únicas y gemelares agrupado por semana de gestación.	100
Tabla 4. Comparación longitud cervical (cm) entre gestaciones únicas y gemelares agrupado por intervalos de semana de gestación.	102
Tabla 5. Comparación de la longitud cervical (cm) en función de tipo de concepción en gestaciones únicas agrupado por semanas de gestación.	105
Tabla 6. Comparación de la longitud cervical (cm) en función de tipo de concepción en gestaciones únicas agrupado por intervalos de semana de gestación.	106
Tabla 7. Comparación de la longitud cervical (cm) en función de tipo de concepción en gestaciones gemelares agrupado por intervalos de semana de gestación.	109
Tabla 8. Comparación de la longitud cervical (cm) en función de la técnica de TRA empleada en gestaciones únicas agrupado por intervalos de semana de gestación.	111
Tabla 9. Comparación de la longitud cervical (cm) por intervalos de semanas de gestación en gemelares en función de la TRA.	114
Tabla 10. Comparación de la longitud cervical (cm) en función de tabaquismo en gestaciones únicas agrupado por Intervalos de semana de gestación.	116
Tabla 11. Comparación de la longitud cervical (cm) en función de tabaquismo en gestaciones únicas agrupado por intervalos de semana de gestación.	118
Tabla 12. Comparación de la longitud cervical (cm) en función de la paridad en gestaciones únicas agrupado por intervalos de semana de gestación.	120

Tabla 13. Comparación de la longitud cervical (cm) en función de la paridad en gestaciones gemelares agrupado por intervalos de semana de gestación.	122
Tabla 14. Comparación de la longitud cervical (cm) en función de los abortos previos en gestaciones únicas agrupado por intervalos de semana de gestación.	125
Tabla 15. Comparación de la longitud cervical (cm) en función del nº de abortos previos en gestaciones únicas agrupadas por intervalos de semana de gestación.	125
Tabla 16. Comparación de la longitud cervical (cm) en función de abortos previos en gestaciones gemelares agrupado por intervalos de semana de gestación.	128
Tabla 17. Comparación de la longitud cervical (cm) en función del antecedente de parto pretérmino previo en gestaciones únicas agrupado por intervalos de semana de gestación.	131
Tabla 18. Comparación de la longitud cervical (cm) en función de partos pretérmino previos en gestaciones gemelares agrupado por intervalos de semana de gestación.	134
Tabla 19. Comparación de la longitud cervical (cm) en función de la existencia de malformaciones uterinas en gestaciones únicas agrupado por intervalos de semana de gestación.	136
Tabla 20. Comparación de la longitud cervical (cm) en función de malformaciones uterinas en gestaciones gemelares agrupado por intervalos de semana de gestación.	138
Tabla 21. Coeficientes de correlación de Pearson entre edad materna y longitud cervical agrupados por intervalos de semana de gestación.	140
Tabla 22. Comparación de longitud cervical (cm) en función de edad materna en gestaciones únicas agrupado por Intervalos de semana de gestación.	142
Tabla 23. Comparación de longitud cervical (cm) en función de edad materna en gestaciones gemelares agrupado por intervalos de semana de gestación.	144
Tabla 24. Comparación de la longitud cervical agrupados por edad materna en gestaciones gemelares por intervalos de semana de gestación.	145

Tabla 25. Coeficiente de correlación de Pearson entre el IMC y la longitud cervical por intervalos de semana de gestación.	147
Tabla 26. Comparación longitud cervical en función de IMC materna en gestaciones únicas agrupado por intervalos de semana de gestación.	149
Tabla 27 Comparación de la longitud cervical de gestantes agrupadas por IMC en gestaciones únicas por intervalos de semana de gestación.	150
Tabla 28. Comparación de la longitud cervical de gestantes agrupadas por IMC en gestaciones gemelares por intervalos de semana de gestación.	152
Tabla 29. Comparación de la longitud cervical de gestantes agrupadas por IMC en gestaciones gemelares por intervalos de semana de gestación.	153
Tabla 30. Distribución de partos pretérmino espontáneo según edad gestacional, agrupados en gestaciones únicas o gemelares.	157
Tabla 31. Análisis univariante de variables epidemiológicas en la predicción de parto pretérmino antes de semana 37, 34, 32 y 28 en gestaciones únicas.	160
Tabla 32. Análisis univariante de la influencia del método de concepción en la predicción de parto pretérmino espontáneo antes de semana 37, 34, 32 y 28 en gestaciones únicas.	161
Tabla 33. Análisis univariante de variables epidemiológicas en la predicción de parto pretérmino antes de semana 37, 34, 32 y 28 en gestaciones gemelares.	163
Tabla 34. Análisis univariante de los métodos de concepción en la predicción de parto pretérmino espontáneo antes de semana 37, 34, 32 y 28 en gestaciones gemelares.	164
Tabla 35. Análisis univariante de la longitud cervical en la predicción de parto pretérmino antes de semana 37, 34, 32 y 28 en gestaciones únicas agrupadas por intervalo de semana de gestación.	167
Tabla 36. Análisis univariante de la longitud cervical en la predicción de parto pretérmino antes de semana 37, 34, 32 y 28 en gestaciones gemelares agrupadas por intervalo de semana de gestación.	170
Tabla 37. Área bajo la curva ROC de la predicción de parto pretérmino antes de la semana 37, 34, 32 y 28 de la longitud cervical en distintos intervalos de gestación en embarazos únicos.	172
Tabla 38. Rentabilidad diagnóstica de la longitud cervical en la semana 19-22 para el diagnóstico de parto pretérmino antes de la semana 37.	173

Tabla 39. Rentabilidad diagnóstica de la longitud cervical en la semana 19-22 para el diagnóstico de parto pretérmino antes de la semana 34.	175
Tabla 40. Rentabilidad diagnóstica de la longitud cervical en la semana 19-22 para el diagnóstico de parto pretérmino antes de la semana 32.	177
Tabla 41. Rentabilidad diagnóstica de la longitud cervical en la semana 19-22 para el diagnóstico de parto pretérmino antes de la semana 28.	179
Tabla 42. Área bajo la curva ROC en la predicción de parto pretérmino antes de la semana 37, 34, 32 y 28 en base a la longitud cervical medida en distintos intervalos de gestación en gestaciones gemelares.	182
Tabla 43. Rentabilidad diagnóstica de la longitud cervical en la semana 19-22 para el diagnóstico de parto pretérmino antes de la semana 37.	183
Tabla 44. Rentabilidad diagnóstica de la longitud cervical en la semana 19-22 para el diagnóstico de parto pretérmino antes de la semana 34.	185
Tabla 45. Rentabilidad diagnóstica de la longitud cervical en la semana 19-22 para el diagnóstico de parto pretérmino antes de la semana 32.	187
Tabla 46. Rentabilidad diagnóstica de la longitud cervical en la semana 19-22 para el diagnóstico de parto pretérmino antes de la semana 28.	189
Tabla 47. Regresión logística multivariante con efectos aleatorios entre visitas para la predicción del parto pretérmino antes de la semana 37 en gestaciones únicas.	192
Tabla 48. Regresión logística multivariante con efectos aleatorios entre visitas para la predicción del parto pretérmino antes de la semana 34 en gestaciones únicas.	193
Tabla 49. Regresión logística multivariante con efectos aleatorios entre visitas para la predicción del parto pretérmino antes de la semana 32 en gestaciones únicas.	193
Tabla 50. Regresión logística multivariante con efectos aleatorios entre visitas para la predicción del parto pretérmino antes de la semana 28 en gestaciones únicas.	194
Tabla 51. Regresión logística multivariante con efectos aleatorios entre visitas para la predicción del parto pretérmino antes de semana 37 en gestaciones gemelares.	195
Tabla 52. Regresión logística multivariante con efectos aleatorios entre visitas para la predicción del parto pretérmino en de semana 34 en gestaciones gemelares.	196

Tabla 53. Tablas de riesgo para predecir el parto antes de la semana 37 en gestaciones únicas con concepción espontánea.	199
Tabla 54. Tablas de riesgo para predecir el parto antes de la semana 37 en gestaciones únicas mediante reproducción asistida.	200
Tabla 55. Tablas de riesgo para predecir el parto antes de la semana 35 en gestaciones únicas con concepción espontánea.	203
Tabla 56. Tablas de riesgo para predecir el parto antes de la semana 35 en gestaciones únicas mediante reproducción asistida.	204
Tabla 57. Tablas de riesgo para predecir el parto antes de la semana 37 en gestaciones gemelares.	207
Tabla 58. Tablas de riesgo para predecir el parto antes de la semana 35 en gestaciones gemelares.	209



## FIGURAS

Figura 1. Distribución de pacientes incluidas en el estudio.	75
Figura 2. Distribución de la muestra por semanas de gestación en el momento de la inclusión en el estudio.	77
Figura 3. Distribución del número de visitas de seguimiento por cada gestante.	78
Figura 4. Distribución de la muestra por semana de parto de las pacientes.	79
Figura 5. Variación de la longitud cervical en función de la semana de gestación en gestaciones únicas.	95
Figura 6. Variación de la longitud cervical en función de la semana de gestación en gestaciones gemelares.	98
Figura 7. Comparativa de la longitud cervical en función de la semana de gestación entre embarazos únicos y gemelares.	101
Figura 8. Comparativa de la longitud cervical entre embarazos únicos y gemelares de la longitud cervical en función de los intervalos de semanas de gestación.	103
Figura 9. Comparativa de longitud cervical por intervalo de semanas de gestación en embarazos únicos en función del tipo de concepción (Natural vs Asistido).	107
Figura 10. Comparativa de longitud cervical por intervalos de semanas de gestación en embarazos gemelares en función del tipo de concepción (natural vs asistido).	110
Figura 11. Comparativa de la longitud cervical por semanas de gestación en embarazos únicos en función de la TRA empleada.	112
Figura 12. Comparativa de la longitud cervical por intervalos de Semanas de gestación en embarazos gemelares en función del TRA.	115
Figura 13. Comparativa de la longitud cervical por intervalos de semanas de gestación en embarazos únicos en función del hábito tabáquico.	117
Figura 14. Comparativa de la longitud cervical por semanas de gestación en embarazos gemelares en función del hábito tabáquico.	119

Figura 15. Comparativa de la longitud cervical por semanas de gestación en embarazos únicos en función de la paridad.	121
Figura 16. Comparativa de la longitud cervical por semanas de gestación en embarazos gemelares en función de la paridad.	123
Figura 17. Comparativa de la longitud cervical por semanas de gestación en embarazos únicos en función del número de abortos previos.	126
Figura 18. Comparativa de longitud cervical por semanas de gestación en embarazos gemelares en función del número abortos previos a gestación actual.	129
Figura 19. Comparativa de la longitud cervical por semanas de gestación en embarazos únicos en función del antecedente de parto pretérmino previo.	132
Figura 20. Comparativa de la longitud cervical por semanas de gestación en embarazos gemelares en función del antecedente de parto pretérmino previo.	135
Figura 21. Comparativa de longitud cervical por semanas de gestación en embarazos únicos en función de la existencia de malformaciones uterinas.	137
Figura 22. Comparativa de la longitud cervical por semanas de gestación en embarazos gemelares en función de la existencia de malformaciones uterinas.	139
Figura 23. Correlación entre edad materna y longitud cervical durante Las semanas 11-13 de gestación en gestaciones únicas y gemelares.	141
Figura 24. Comparativa de la longitud cervical por semanas de gestación en embarazos únicos en función del grupo de edad materna.	143
Figura 25. Comparativa de la longitud cervical por semanas de gestación en embarazos gemelares en función del grupo de edad materna.	146
Figura 26. Correlación entre IMC y longitud cervical durante las semanas 34-35 de gestación en gestaciones únicas y gemelares.	148
Figura 27. Comparativa de la longitud cervical por IMC al inicio de gestación en embarazos únicos en función intervalo de semana de gestación.	151
Figura 28. Comparativa de la longitud cervical por IMC en embarazos gemelares en función intervalo de semana de gestación.	154

Figura 29. Distribución de la semana de parto de las gestantes agrupadas por gestación única o gemelar.	155
Figura 30. Distribución de la población estudiada en la predicción de parto pretérmino.	156
Figura 31. Curva ROC de la longitud cervical a las 19-22 semanas para la predicción del parto pretérmino (<37 semanas) en embarazos únicos.	174
Figura 32. Curva ROC de la longitud cervical a las 19-22 semanas para la predicción del parto pretérmino (<34 semanas) en embarazos únicos.	176
Figura 33. Curva ROC de la longitud cervical a las 19-22 semanas para la predicción del parto pretérmino (<32 semanas) en embarazos únicos.	178
Figura 34. Curva ROC de la longitud cervical a las 19-22 semanas para la predicción del parto pretérmino (<28 semanas) en embarazos únicos.	180
Figura 35. Curva ROC de la longitud cervical a las 19-22 semanas para la predicción del parto pretérmino (<37 semanas) en embarazos gemelares.	184
Figura 36. Curva ROC de la longitud cervical a las 19-22 semanas para la predicción del parto pretérmino ( <34 semanas ) en embarazos gemelares.	186
Figura 37. Curva ROC de la longitud cervical a las 19-22 semanas para la predicción del parto pretérmino ( <32 semanas ) en embarazos gemelares.	188
Figura 38. Curva ROC de la longitud cervical a las 19-22 semanas para la predicción del parto pretérmino ( <28 semanas ) en embarazos gemelares.	190



## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

APP: Amenaza de parto prematuro.

E: Especificidad.

EO: Estimulación ovárica.

FIV: Fecundación in vitro.

IAH: Inseminación artificial homologa.

IAD: Inseminación artificial de donante.

ICSI: Inyección intracitoplasmática

IMC: Índice de masa corporal.

IVE: Interrupción voluntaria del embarazo.

LR: Likelihood ratio tasa o cociente de probabilidad (razón de verosimilitud).

OD: Ovodonación.

OR: Odd Ratio.

PP: Parto prematuro.

ROC: Receiver operating characteristics.

RPM: Rotura premature de membranas.

S: Sensibilidad.

SUI: Segmento uterino inferior.

TRA: Técnicas de reproducción asistida.

VPP: Valor predictivo positivo.

VPN: Valor predictivo negativo.



## **1.INTRODUCCION**



## 1.1- EPIDEMIOLOGIA DEL PARTO PRETERMINO.

La Organización Mundial de la Salud en 1972 define como parto pretérmino a aquel nacimiento de más de 20 semanas y menos de 37.

La amenaza de parto pretérmino es definida como la presencia de contracciones regulares (al menos 1/20 min o 8/60 min) y modificaciones cervicales (borramiento del 80% y/o dilatación de 2 cm) antes de las 37 semanas de gestación.

Consideramos a un recién nacido prematuro como aquel que no ha alcanzado la madurez suficiente para poder sobrevivir fuera del útero materno. En el feto humano normal algunos órganos como los pulmones alcanzan la madurez entre las semanas 34 a 37.

La tasa de prematuridad en los EEUU en el año 2008 fue de 12-13 %, y un 2% de estos fueron menores de 32 semanas, mientras que en Europa estas cifras varían entre el 7-10% (Tucker et al,1991), (Mathews et al, 2008), (Heron et al, 2010). Probablemente estas diferencias estén relacionadas con causas demográficas, sociales y clínicas, pero también con diferencias en los sistemas nacionales de registros.

A pesar de los avances en la atención obstétrica, no se ha podido disminuir la cifra de prematuridad en los últimos años, en parte porque se desconocen los mecanismos fisiopatológicos causantes y porque el manejo de esta entidad es limitado.

De hecho, en algunos países industrializados la tasa de prematuridad ha aumentado considerablemente en la última década. Entre los factores que pueden explicar este incremento se encuentran: el importante aumento de las técnicas de reproducción asistida que aumentan la tasa de gestaciones múltiples pero también conllevan un aumento de riesgo en las gestaciones únicas, la mayor utilización de la ecografía para datar la edad gestacional, la

mayor supervivencia y registro de los prematuros extremos y el desarrollo de las intervenciones obstétricas (Allen et al, 2007), (Markestad et al, 2005).

El parto pretérmino y su amenaza es un síndrome causado por múltiples procesos patológicos que activan la vía común del parto. Los mecanismos que participan en el “síndrome de parto prematuro” incluyen la infección/inflamación, enfermedad vascular, sobre distensión uterina, la reacción de un injerto contra huésped, deficiencia de progesterona, y alteraciones cervicales (Lamont et al, 2011).

La rotura prematura de membranas y el parto pretérmino idiopático constituyen un 50-60%, estando la infección involucrada en el 25-30%. El 40-50% de los casos son iatrógenos (causa materna o fetal) (Norwitz et al, 2012).

Todos los partos anteriores a las 37 semanas son definidos como pretérmino, y éstos, según la edad gestacional, se subdividen en:

- Extremo (<28 semanas).
- Severo (28-30 semanas).
- Moderado (31-33 semanas).
- Leve (34-36 semanas).

El riesgo de muerte fetal y minusvalía se debe sobre todo al aumento de los subgrupos extremo, severo y moderado. La prevalencia media del parto pretérmino espontáneo antes de las 34 semanas es de aproximadamente un 1% (Moutquin et al, 2008),(Mathews et al, 2008).

La prematuridad sigue siendo la principal causa de morbilidad neonatal en los países desarrollados, y es la responsable del 60 a 80 % de las muertes neonatales de los recién nacidos sin malformaciones (Goldenberg et al, 1996),(Goldenberg et al, 2008).

Como el riesgo de morbilidad en los nacimientos cercanos al término es bajo, la mayor atención está focalizada en la prematuridad más temprana, por debajo de la semana 32. Los nacimientos en este grupo son

responsables de cerca del 50 % de la morbilidad neurológica a largo plazo y del 60 % de la mortalidad neonatal. Por lo tanto ya que a medida que aumenta la edad gestacional, existen mejores resultados tanto en la supervivencia como en un mejor desarrollo neurológico, los mayores beneficios en retrasar el parto se observan en esta etapa (Behrman et al, 2007), (Lawn et al, 2005).

Las tasas de mortalidad neonatal han disminuido en los últimos años debido a la mejor atención prenatal, los progresos realizados en el campo de la medicina perinatal, empleo de corticoesteroides y surfactante en la prevención y manejo de la enfermedad de membrana hialina. Actualmente sobrevive más del 50 % de los neonatos de 25 semanas, y más del 90 % de los neonatos por encima de 28-29 semanas (Markestad et al, 2005), (Tyson et al, 2008), (Field et al, 2008), (Seri et al, 2008).

En EEUU, se han publicado tasas de supervivencia del 20 al 30% en recién nacidos de 22 a 23 semanas, sin embargo, estos niños presentan a menudo importante déficit neurológico a largo plazo (York et al, 2002).

Las principales complicaciones a corto plazo asociadas a la prematuridad incluyen síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, sepsis y persistencia del ductus arterioso (Eichenwald et al, 2008). En cuanto a la morbilidad a largo plazo destaca la parálisis cerebral, el retraso mental y la retinopatía del prematuro. El riesgo de estas patologías se relaciona directamente con la edad gestacional y el peso al nacer (Smith et al, 2008),(Hosono et al, 2006).

Aproximadamente el 8 al 10 % de los recién nacidos vivos con peso menor a los 1000 gramos desarrollarán parálisis cerebral. Estos niños además tienen tasas más altas de retraso mental y discapacidad visual, así como alteraciones en el comportamiento neurológico y pobre desarrollo escolar (Moster et al, 2008), (Hack et al, 2005).

## **1.2- ETIOPATOGENIA DEL PARTO PRETERMINO**

A pesar de muchos años de investigación la patogénesis del parto pretérmino es aún discutida, y a menudo no está claro si este representa una activación temprana e idiopática del trabajo de parto normal o es el resultado de algún mecanismo patológico.

Por ello, algunos autores han propuesto el término “síndrome” como más apto para describirlo, dado que un síndrome puede asociarse con más de un mecanismo patogénico y en consecuencia con más de una etiología. Esta es la razón del nombre de los grandes síndromes obstétricos, procesos con etiologías múltiples, estado preclínico prolongado, compromiso fetal frecuente, manifestación clínica a menudo de naturaleza adaptativa y predisposición a un síndrome específico que recibe influencias de las interacciones entre los genes y el ambiente.

Entre los procesos patogénicos implicados en el síndrome de parto pretérmino se encuentran la infección intrauterina, isquemia uterina, distensión excesiva del útero, reconocimiento alogénico anormal, anomalías fetales, reacciones de tipo alérgico, causas inmunológicas, insuficiencia cervical enfermedad cervical, endocrinopatías e idiopáticos (Lamont et al, 2011)

### **1.2.1. Infección intrauterina.**

Aproximadamente el 30% de los prematuros idiopáticos se asocian probablemente, de forma casual, a una infección.

El diagnóstico de infección intrauterina no es sencillo. Se puede basar en las alteraciones microbianas del líquido amniótico, en la respuesta inflamatoria a distintos niveles maternos y/o fetales, así como en las alteraciones histológicas deciduales y/o placentarias indicativas de corioamnionitis aguda.

Generalmente la infección intrauterina que ocurre en gestantes con amenaza de parto prematuro, es muchas veces subclínica, de ahí que se hayan dedicado muchos esfuerzos en desarrollar pruebas de laboratorio que se transformen en marcadores sensibles y específicos que permitan realizar un diagnóstico precoz de la misma. Cuanto más precoz es la edad gestacional en la que se produce el parto pretérmino, más probable es la invasión de la cavidad amniótica por microorganismos.

Como demuestran los estudios de Klein y cols (2004), la prevalencia de cultivos positivos del líquido amniótico en las mujeres que presentan trabajo de parto pretérmino con membranas íntegras es de alrededor del 12,8%. Se detectan sobre todo gérmenes hallados en infecciones vaginales, por ello la detección de vaginosis bacteriana en el primer trimestre del embarazo es un factor de riesgo para la presencia posterior de amenaza de parto prematuro. La base estriba en que la presencia de esa infección vaginal provoca, vía ascendente, una infección coriodecidual que desemboca en la puesta en marcha, vía citoquinas, de diversos mecanismos involucrados en el inicio del parto pretérmino. Sin embargo, la relación de causalidad no está bien establecida y, sobre todo, no existe una evidencia firme que el tratamiento de la vaginosis disminuya de forma real la prevalencia de parto prematuro (Yudin et al, 2008).

### **1.2.2. Malformaciones uterinas, miomas, cirugía e incompetencia cervical.**

Las malformaciones uterinas congénitas se relacionan con el parto pretérmino, pero el riesgo de este depende de la malformación que se trate, existen malformaciones como el útero unicornio con una tasa mucho mayor de parto prematuro que las gestantes con útero normal (Robinson et al, 2007),(Reichman et al, 2009).

La presencia de miomas también se ha relacionado con mayor predisposición al parto pretérmino. Estudios observacionales demuestran que la presencia de miomas mayores de 6 cm aumentan el riesgo de parto

pretérmino (Koike et al, 1999), (Davis et al, 1990). Este incremento es debido a la disminución de la cavidad uterina con la presencia de miomas grandes y a su asociación con la incompetencia cervical (Propst et al, 2000).

La incompetencia cervical se define como incapacidad del útero para retener al feto antes de su viabilidad. Su incidencia afecta al 0,1 al 2% de todas las gestaciones, pero es difícil estimar su importancia real en la génesis del parto prematuro (Althusius et al, 2002). Se pone de manifiesto por lo común a partir del 2º trimestre y conduce a la dilatación progresiva e indolora del cérvix, protrusión de las membranas ovulares, con rotura de éstas o expulsión completa del saco gestacional.

La incompetencia cervical puede deberse a un problema congénito, como el cervix uterino hipoplásico o la exposición a fármacos, como ocurrió en gestantes que consumieron dietilestilbestrol, un traumatismo quirúrgico como la conización, que produce una pérdida de tejido conectivo, o una lesión traumática de la integridad estructural del cervix uterino producida por dilataciones repetidas. Sin embargo, existen pacientes con incompetencia cervical sin ninguno de estos factores (incompetencia cervical idiopática primaria).

### **1.2.3. Causas inmunológicas.**

Las enfermedades autoinmunes no son especialmente frecuentes pero dada su predilección por presentarse en pacientes mujeres en edad reproductiva no es rara su asociación con el embarazo. En alguna de estas enfermedades, como en el caso de lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolipídico, es conocido su efecto nocivo sobre la gestación, pudiendo causar aborto, prematuridad, retraso de crecimiento, etc.

### **1.2.4-Distensión uterina excesiva.**

Las gestaciones múltiples, polihidramnios y otras situaciones que originan sobredistensión uterina se relacionan con el parto pretérmino. La

distensión miometrial favorece la formación de “GAP junctions”, aumenta la concentración de receptores de oxitocina y favorece la producción de prostaglandinas  $E_2$  y  $F_2$ , eventos que favorecen y preceden a las contracciones uterinas y dilatación cervical.

#### **1.2.5. Factores fetales.**

Tanto el retraso de crecimiento intrauterino como el excesivo crecimiento fetal están relacionados con el parto pretérmino espontáneo.

Las anomalías congénitas también incrementan el riesgo de parto pretérmino. La explicación de esta circunstancia probablemente se deba a que ambas patologías comparten factores de riesgo.

## **1.3- DETECCION DE LA POBLACION DE RIESGO**

### **1.3.1- FACTORES DE RIESGO.**

En los últimos 10 años se han realizado estudios buscando identificar a las pacientes con riesgo aumentado de parto prematuro, utilizando diferentes sistemas de evaluación y calificación de factores de riesgo, evaluando marcadores biofísicos como el cervix y la actividad uterina, y marcadores bioquímicos como la fibronectina, que inician los cambios a nivel cervical.

Es importante encontrar medidas eficaces de detección del trabajo de parto pretérmino para disminuir el impacto que conlleva la prematuridad a nivel de coste socio-sanitario, atención neonatal y postnatal, e incluso a nivel familiar.

#### **1.3.1.1. Factores demográficos y conductuales.**

En EEUU, la raza es un factor de riesgo significativo de parto de pretérmino. La contribución relativa de las diferentes causas de parto pretérmino, varía según la raza. Por ejemplo, el trabajo de parto pretérmino espontáneo conduce comúnmente al parto pretérmino en las mujeres blancas, mientras que la RPM pretérmino es más frecuente en las mujeres negras. Las mujeres de raza negra tienen una tasa de prematuridad mayor que las mujeres blancas.

En un estudio realizado en EEUU las características sociodemográficas sólo, explicaban el 13% del riesgo de desarrollar parto pretérmino (Haas et al, 2005).

También varios factores conductuales como el estado marital, cambio de pareja y estado socioeconómico intervienen en el riesgo de parto pretérmino.

El hábito de fumar juega un papel mucho más significativo en el retardo del crecimiento intrauterino que en el parto pretérmino. Sin embargo, las mujeres fumadoras tienen 20 a 30 % más probabilidad de tener un parto pretérmino (Shiono et al,1986).

### **1.3.1.2. Edad materna.**

La edad es también otro factor de riesgo, las mujeres menores de 17 y mayores de 35 años, tienen mayor riesgo de presentar parto pretérmino.

### **1.3.1.3. Ganancia ponderal.**

Tanto la ganancia de peso escasa como la excesiva, y el bajo índice de masa corporal (menos de 19.8 kg/m<sup>2</sup>) aumentan el riesgo de parto pretérmino (Viswanathan et al, 2008).

### **1.3.1.4. Antecedentes de parto pretérmino.**

Los antecedentes de un parto pretérmino previo sigue siendo uno de los factores de riesgo más importantes. El riesgo de recurrencia de un parto pretérmino en mujeres con antecedentes de prematuridad, oscila entre 17% y 40 % y parece depender de la cantidad de partos pretérminos previos. Una mujer con parto pretérmino previo, tiene 2.5 veces más riesgo de presentar un parto pretérmino espontáneo en su próximo embarazo y cuanto más temprana es la edad gestacional en que se produjo el parto pretérmino anterior, mayor el riesgo de un nuevo parto de pretérmino espontáneo y precoz en este nuevo embarazo (Mercer et al, 1999), (Robinson et al, 2007).

### **1.3.1.5. Gestación múltiple.**

El embarazo múltiple constituye uno de los riesgos más altos de prematuridad (Lee et al, 2006). Casi el 50 % de los embarazos dobles y prácticamente todos los embarazos múltiples con más de dos fetos, terminan antes de completar las 37 semanas, siendo su duración promedio, más corta cuanto mayor es el número de fetos que crecen in útero en forma simultánea (36 semanas para los gemelares, 33 para los triples y 31 para los cuádruples) (Cunningham et al, 2001).

### **1.3.1.6. Metrorragia del primer y segundo trimestre.**

La metrorragia de la segunda mitad del embarazo, sea por desprendimiento de placenta marginal o por placenta previa, es un factor de riesgo importante que se ha asociado de forma significativa al parto pretérmino (Krupa et al, 2006). Estudios previos demuestran que las pérdidas menos intensas y autolimitadas en el tiempo no acarrearán mayor riesgo de parto pretérmino (Yang et al 2004).

### **1.3.1.7. Bacteriuria asintomática y vaginosis bacteriana.**

La bacteriuria asintomática (Romero et al, 1989) y otras infecciones sistémicas como neumonía bacteriana, pielonefritis y apendicitis aguda, provocan un aumento de las contracciones uterinas por lo que se asocian con la prematuridad.

Es posible que, detectando la flora genital anormal al inicio de la gestación, se identificara un grupo de mujeres con mayor riesgo de parto pretérmino de etiología infecciosa y cuanto más temprano sea detectada esta flora vaginal anómala, mayor será el riesgo. Sin embargo, no existe evidencia suficiente para recomendar el cribado sistemático y tratamiento de la vaginosis bacteriana como estrategia de prevención del parto pretérmino. (Meis et al, 1995), (Hillier et al, 1995), (Klebanoff et al, 2005).

Otros factores de riesgo que se han asociado con la prematuridad han sido: oligo y polihidramnios, cirugía abdominal materna en el segundo y tercer trimestre (por aumento de la actividad uterina) y otras condiciones médicas maternas como diabetes pre-existente o diabetes gestacional e hipertensión (esencial o inducida por el embarazo). Sin embargo, los nacimientos pretérmino en estos casos, se debieron a interrupciones programadas por complicaciones maternas más que a partos pretérmino espontáneos.

La detección sistemática de los factores de riesgo, permiten identificar algunas personas expuestas a mayor riesgo, pero alrededor del 50% de casos de parto pretérmino ocurren sin la presencia de estos.

El sistema de cuantificación de riesgo de Papiernik, modificado por Gonik y Creasy (1980) ha sido uno de los más utilizados. Asigna puntos del 1 al 10 para valorar los siguientes factores de riesgo: factores socioeconómicos como estado civil, edad, talla y peso materno; historia médica previa que comprende abortos pielonefritis o parto pretérmino; hábitos cotidianos como el consumo de cigarrillos mayor 10/día y trabajo duro y estresante; y aspectos del embarazo actual como la ganancia de peso, placenta previa, hidramnios o cuello corto. Una paciente con puntuación mayor de 10 se clasifica como de alto riesgo de parto pretérmino.

### **1.3.2 MARCADORES BIOFISICOS**

#### **1.3.2.1-DINAMICA UTERINA**

Las contracciones uterinas constituyen un síntoma inespecífico y poco sensible del comienzo del trabajo de parto pretérmino. El útero presenta, desde el inicio del embarazo contracciones de alta frecuencia y baja amplitud y en la segunda mitad del embarazo estas contracciones cambian en amplitud, siendo esta más alta y con mayor intervalo.

La presencia de contracciones uterinas ha sido descrita como un factor de riesgo potencialmente importante de prematuridad (Nageotte et al, 1998).

Se puede observar una variación individual significativa de la frecuencia e intensidad de las contracciones entre una y otra gestante y es difícil diferenciar las contracciones uterinas que van a ocasionar, en caso de persistir, cambios cervicales de las contracciones de Braxton-Hicks que se producen en numerosos embarazos que finalizan a término. La observación de las contracciones uterinas medida por tocodinamómetro en casa, demostró que el número de contracciones fue significativamente mayor en las mujeres con parto pretérmino, comparado con las que tuvieron un parto a término. Sin embargo la información es insuficiente para que esta observación permita la utilidad clínica del tocodinamómetro en casa para programas de prevención de prematuridad (lams et al,1998), (lams et al, 2002).

Las contracciones uterinas constituyen un indicador inadecuado ya que tan solo el 18%-20% de las pacientes con amenaza de parto pretérmino requieren tocolisis (Svigos et al, 1999).

Se considera que existe una actividad uterina que puede conducir al nacimiento pretérmino cuando existen 4 contracciones uterinas de más de 30 segundos de duración, palpables y percibidas como dolorosas por la mujer en 20 minutos o, alternativamente ocho en 60 minutos.

Copper y cols (1995), evaluaron el uso de la tocodinamometría y el examen del cuello a las 28 semanas en 589 primíparas, para identificar a las pacientes con riesgo de parto pretérmino. Los investigadores notaron que la presencia de una consistencia cervical blanda o mediana fue el mejor predictor para el parto pretérmino espontáneo. En este estudio, el riesgo de parto de pretérmino espontáneo, aumentaba de 4.2% para aquellas mujeres sin contracciones a 18.2% para aquéllas que tenían cuatro o más contracciones en 30 minutos. Un estudio de las Unidades de Medicina Materno-Fetal del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano también encontró una asociación entre la presencia de contracciones y parto pretérmino (Iams et al, 1998).

Sin embargo, debido a la gran similitud en la frecuencia de contracciones entre las mujeres que tenían un parto a término y aquéllas que tuvieron un parto pretérmino, la cuantificación de las contracciones no se mostró útil para definir una población con alto riesgo de parto pretérmino espontáneo. Debido a esto, y a otras razones, la cuantificación domiciliar de la actividad uterina no demostró beneficio clínico alguno, ya que no redujo los partos pretérmino (Copper et al, 1990).

### **1.3.2.2- CAMBIOS CERVICALES**

Durante la mayor parte del embarazo normal el cervix se mantiene cerrado y formado, pero al final de la gestación y durante el parto el cuello

uterino cambia su consistencia, se acorta y se dilata para permitir la expulsión del feto. Estos cambios son graduales y preceden al inicio del parto en varias semanas (Fleisher et al, 2000). Por lo tanto es lógico pensar que midiendo el cérvix podemos predecir el inicio del parto tanto a término como pretérmino. Pero existen muchos procesos fisiopatológicos implicados en el parto pretérmino y no todos están relacionados con el acortamiento cervical.

#### **1.3.2.2.1-Evaluación mediante tacto vaginal**

El método tradicionalmente utilizado para evaluar la maduración cervical es el examen digital del cérvix, desarrollándose sistemas de puntuación para cuantificar los parámetros cervicales. El que más se emplea es el índice pélvico, denominado más frecuentemente como índice de Bishop.

Bishop y cols (1964) describieron los cambios cervicales que se asociaban a la culminación con éxito de la inducción del parto a término.

Para determinar el índice de Bishop se realizaba una exploración digital y se describía el grado de dilatación cervical, borramiento, consistencia y posición fetal en relación a las espinas isquiáticas. La altura de la presentación, es el único componente del índice que no se refiere al cervix sino al grado de descenso de la presentación fetal. Un índice bajo indica cervix no maduro, mientras que un índice elevado se asocia a cervix maduro.

Bishop y cols (1964) se interesaron en un principio en la predicción del parto prematuro espontáneo pero este índice habitualmente se utiliza como predicción de una inducción satisfactoria a término. Cuanto mayor sea el índice, mayor será la probabilidad de un parto vaginal espontáneo.

La exploración cervical presenta una serie de limitaciones: es subjetiva a la hora de valorar el estado del orificio cervical interno así como la longitud del cervix, y tiene riesgos potenciales ya que la determinación de la longitud cervical necesita la localización del dedo del explorador en el canal endocervical y en estrecha proximidad con las membranas fetales lo que supone un riesgo infeccioso y de rotura.

Además los resultados determinados por exploración cervical digital estiman a la baja la longitud del cérvix determinada por ecografía, dicha diferencia, se atribuye a la capacidad de la ecografía de evaluar la porción del cervix que se sitúa por encima de los fondos de saco vaginales y que resulta inaccesible al explorador (a menos que se situé el dedo en el orificio cervical interno).

En numerosos estudios se ha comparado el examen digital con el examen ecográfico del cérvix en la predicción del parto prematuro y en todos ellos la exploración ecográfica vaginal ha demostrado su superioridad frente al examen digital (Berghella et al, 1997), (Iams et al, 1996).

#### **1.3.2.2-Evaluación ultrasonográfica del cuello uterino**

La ecografía vaginal ofrece una forma más objetiva de registrar las modificaciones del cérvix uterino. En mujeres asintomáticas, los cambios cervicales descritos mediante ecografía, como la embudización y el acortamiento, tienen un valor predictivo positivo para el parto pretérmino. Okitsu y colaboradores describieron que las alteraciones en la longitud del cérvix son detectables por ecografía aproximadamente 10 semanas antes del parto, sin embargo por tacto vaginal se detectan 3 o 4 semanas antes (Okitsu et al, 1992).

Dada la amplia variabilidad inter e intraobservador que se produce con el tacto vaginal, la valoración ultrasonográfica del cérvix puede llegar a ser un método más fiable de predicción y diagnóstico, además de ser menos invasivo que la exploración digital.

El borramiento, los cambios en la anatomía del orificio cervical interno (embudización) y los cambios del cérvix a la presión transfundica pueden determinarse mediante ecografía ya sea transvaginal o abdominal.

Inicialmente, la valoración ecográfica del cérvix se realizó transabdominal, posteriormente los inconvenientes de esta técnica condujeron

a la preferencia de la vía vaginal. La medición transabdominal tiene una mala reproducibilidad porque requiere que la vejiga urinaria esté llena, hecho que produce una elongación artificial del cérvix, además cuando la presentación esta encajada, hay placenta previa, o existe obesidad materna, el examen del OCI y el canal cervical es generalmente insatisfactorio (Andersen et al, 1994), (To et al, 2000).

La ecografía translabial y transperineal se han mostrado superiores a la ecografía abdominal, sin embargo la mayoría de los autores sugieren que es con la ecografía vaginal donde se obtienen mejores imágenes del canal cervical y estas se correlacionan mejor con la verdadera longitud del cérvix, es la técnica más fácil de realizar y reproducible (Raungrongmorakot et al, 2004).

No obstante, en la medición del cérvix mediante ecografía vaginal podemos encontrarnos determinadas situaciones que debemos tener en cuenta para realizar una correcta medición (To et al, 2000):

- El canal endocervical en ocasiones aparece curvado en este caso la longitud debería determinarse trazando la longitud del cervix o sumando las dos mediciones realizadas de forma recta. Cuando el canal cervical aparece curvado nos indica un canal largo y por lo tanto normal, a medida que el cervix se acorta esta línea se estrecha.
- Si la exploración es demasiado corta y la paciente presenta cambios dinámicos la longitud cervical puede no representar el estado basal del cérvix.
- El contorno de los labios anterior y posterior habitualmente se define con claridad sin embargo en algunos casos los límites de ectocérvix no están bien definidos.
- Las mediciones reiteradas del embudo resultan dificultosas ya que puede hallarse obliterado por la presión ejercida por el transductor, con frecuencia es transitorio y la distensión cervical puede enmascararlo. La medición de la longitud cervical proporciona la mejor información.

- La medición cervical durante una contracción uterina puede falsear la medición de la longitud cervical simulando embudizaciones. En estos casos, se recomienda repetir la medición nuevamente al final de la ecografía.

La medida de la longitud cervical en la mayoría de los casos permanece constante en las gestaciones hasta el tercer trimestre, y si existe una ligera disminución esta no es significativa (0,5mm/sem) (Cook CM et al, 1996). Heath y cols (1998), encontraron que la media de la longitud cervical en la semana 23 de gestación fue de 38 mm. Iams et al en 1996 encontraron que la media de longitud cervical a las 24 semanas fue de 35 mm y de 34 a las 28 semanas.

Existen curvas de normalidad publicadas con los valores de la longitud cervical para cada semana tanto en gestaciones únicas como en gemelares (Heath et al, 1998), (Iams et al, 1996). En gestaciones únicas existen diferentes patrones de modificación cervical con el embarazo, siendo el más frecuente la disminución progresiva, pero una pequeña proporción mantiene una longitud cervical más o menos estable (Valentin et al, 2003).

Numerosos estudios han demostrado que el acortamiento en la longitud cervical es más acusado en las gestantes que tienen un parto prematuro, sin embargo la diferencia puede ser muy pequeña (Dilek et al, 2007). La longitud cervical puede permanecer estable o disminuir lentamente durante un periodo de tiempo más o menos largo y posteriormente entrar en una fase de acortamiento rápido, por ello algunos autores apoyan que la evaluación de la longitud cervical de forma repetida a lo largo de la gestación y la estimación de la velocidad de cambio puede ayudar a identificar a aquellas pacientes con riesgo de parto pretérmino (Yoshizato et al, 2008).

En mujeres que tienen parto pretérmino, el acortamiento en la longitud cervical puede ser predictivo, ya que, esta longitud ha sido relacionada de forma inversa con el riesgo de parto prematuro, tanto en la gestación única como múltiple (Iams et al, 1996) (Goldenberg et al, 1996). Aunque el riesgo de parto pretérmino es más fuerte en gestantes cuya longitud cervical se sitúa

entre los valores inferiores al percentil 10, no existe un valor límite por debajo del cual se produzca irremediamente un parto pretérmino.

### **1.3.3-MARCADORES BIOQUIMICOS**

De los marcadores bioquímicos el más destacado es la fibronectina fetal, una glucoproteína multifuncional que se encuentra en el plasma y en la matriz extracelular. Está involucrada en la adhesión celular, opsonización y trombosis (Perego et al, 1995). Durante las primeras 20 semanas de la gestación, la fibronectina es producida por el trofoblasto implantado, pasando al líquido amniótico y vagina hasta la semana 20, a partir de la cual, el sellado de las membranas fetales impide su secreción a vagina.

El hallazgo de fibronectina en vagina o cervix después de la semana 22 constituye una prueba indirecta de injuria en la interfase de los tejidos fetales y maternos y su producción puede ser estimulada por productos bacterianos y mediadores de la inflamación. La detección de niveles cervicovaginales de fibronectina fetal a partir de la semana 22 está fuertemente asociada con un aumento del riesgo de parto de pretérmino (Peaceman et al, 1997), (Goldemberg et al,1996),(Goldemberg et al, 2000).

En la práctica clínica, la característica más importante de la prueba de fibronectina fetal es el valor predictivo negativo de cerca del 90%. En mujeres con amenaza de parto de pretérmino, si el test es negativo, menos del 1 % tendrán su parto en las próximas 2 semanas, comparado con un 20 % de las que tienen una prueba positiva. Sin embargo hay que considerar falsos positivos inducidos por exploraciones vaginales anteriores, contaminación por sangre materna y relaciones sexuales en las últimas 24 horas (Goldemberg et al, 2000).

En el mercado hay disponible un Kit que determina concentraciones mayores de 50ng/ml, las cuales se han relacionado con un mayor riesgo de parto pretérmino (Rizzo et al, 1996).

En los estudios de Tsoi y col, la determinación de la fibronectina en comparación de la ecografía no mejoraba el rendimiento como predictor del parto pretérmino (Tsoi et al, 2006).

El estudio más amplio realizado hasta la fecha, que valoró la relación existente entre la fibronectina fetal y la longitud cervical fue el realizado por el National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Network NICHD, Preterm Prediction Study, entre 1992 y 1994 y en el que participaron 10 centros. El riesgo de nacimiento pretérmino antes de la semana 32 para mujeres nulíparas asintomáticas con un test de fibronectina positivo era del 3.9% mientras que el riesgo ante un acortamiento cervical aislado (igual o menor a 25 mm) fue del 3.7%. Sin embargo una paciente con ambas pruebas positivas presentaba un riesgo del 35% (Goldenberg et al, 1998).

Por lo tanto, aquellas pacientes con un cérvix acortado y un test de fibronectina fetal positiva se encuentran en especial riesgo de parto pretérmino.

Se ha sugerido que es difícil encontrar un único marcador predictivo efectivo de parto pretérmino. Sin embargo, la búsqueda de varios marcadores parecería ser más exitoso, teniendo en cuenta el origen multifactorial del parto pretérmino. Diversos estudios avalan, entre otras, el uso de Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 fosforilada (pIGFBP1), e Interleuquina-6 (IL6) en secreciones vaginales como marcadores biológicos potencialmente eficaces para predicción de parto pretérmino (Elizur et al, 2005).

Las células de la decidua sintetizan la forma fosforilada de IGFBP1 (pIGFBP1), mientras que el líquido amniótico, el suero fetal y el plasma materno contienen cantidades sustanciales de las formas no fosforiladas o menos fosforiladas de IGFBP1. Cuando se inicia el mecanismo del parto, las membranas fetales empiezan a desprenderse de la decidua parietalis y pequeñas cantidades de las formas fosforiladas empiezan a verse en secreciones cervicales. Para partos antes de la semana 35, la presencia de este marcador presenta un VPN: 93 %, VPP: 47%(Elizur et al, 2005).

Kurkinen-Räty y cols (2005) asoció la presencia de este marcador cervical con mayor riesgo infeccioso puerperal y neonatal, sugiriendo la degradación precoz del tejido en la interfase deciduocorial. La pIGFBP1 es más barata que la fibronectina y presenta una menor concentración en orina y plasma, por lo que estos factores no interfieren con el resultado como ocurre con la fibronectina.

La IL6 es una citoquina proinflamatoria que se puede inducir por otras, como son la IL1 o Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), y en respuesta a productos bacterianos como las lipopolisacaridasas en presencia de infección. Las prostaglandinas, aumentan por acción de las citoquinas como IL6, promoviendo la dilatación cervical y dinámica uterina. La concentración de IL6 está aumentada en líquido amniótico y suero en pacientes con rotura prematura de membranas asociados a infección intrauterina (El-Bastawissi et al, 2000). Varios estudios observan que la IL6 está aumentada en secreciones cervicales de pacientes con dinámica y membranas íntegras que desarrollan parto pretérmino. Antes de la semana 34, establecen un punto de corte de 20 pg/ml (S:100%, VPP: 47%, VPN: 100%). Esta expresión puede ser debida a una reacción inflamatoria después de una invasión bacteriana de la cavidad amniótica (Lockwood et al, 1994), (Romero et al, 2003), (Lange et al, 2006).

El grupo de obstetricia del Hospital Maternal La Fe ha analizado la capacidad predictiva de la pIGFBP1, IL6 y la longitud cervical, tanto de forma aislada como asociada, en aproximadamente 300 pacientes (Perales Puchalt et al, 2013). Las conclusiones de este trabajo fueron que, tanto la medición de la longitud del cuello uterino, pIGFBP-1 e IL6, son útiles para la predicción del parto prematuro espontáneo. Un resultado pIGFBP-1 positivo asociado con la longitud del cuello uterino no mejora la predicción de las tasas de partos prematuros, sin embargo, la asociación de la determinación de IL6 si lo mejora. Si se hiciera un rango de potencia tomando de forma individual estos marcadores sería: longitud cervical  $\geq$  IL6 > pIGFBP-1 (Brik et al, 2010), (Brik et al, 2011). Al examinar el valor predictivo negativo (VPN) de la IL6, se muestra que fue de 100% para el parto dentro de 2 días, y del 98,5% en caso de partos dentro de los 7 días (cuando se considera una prevalencia de partos

prematurados de un 8%), resulta interesante el hecho de que la IL-6 cervical y la medición ecográfica del cuello uterino mostraron VPN similares.

#### **1.3.4.- LA PIRÁMIDE INVERTIDA.**

El concepto de pirámide invertida en el control de la gestación introducida por Nicolaidis y cols (2011), plantea un cambio en la asistencia obstétrica. Este se basa en el desarrollo, en la primera visita (semanas 11-13), de un sistema integrado que combina los datos de las características maternas y la historia con resultados de las pruebas biofísicas y bioquímicas. Así se puede definir el riesgo específico para cada paciente de un amplio espectro de complicaciones del embarazo, incluyendo anomalías fetales, abortos espontáneos, preeclampsia, parto prematuro, diabetes gestacional, restricción del crecimiento fetal y macrosomía. La estimación del riesgo específico de cada gestante, para estas complicaciones, podría mejorar los resultados del embarazo, debido a un cambio de atención prenatal basado en un sistema más individualizado de la paciente y la enfermedad de forma específica. Cada visita tendrá un objetivo predefinido y los hallazgos podrían generar cocientes de probabilidad que pueden ser de utilidad para modificar el riesgo individualizado de la paciente para una complicación específica, a partir del riesgo estimado en la evaluación inicial de 11-13 semanas.

Por lo que al parto prematuro se refiere, el riesgo específico de parto espontáneo antes de la 34 semanas se puede determinar a las 11-13 semanas por un algoritmo que combina las características maternas y la historia obstétrica (Beta et al, 2011). El riesgo de parto prematuro aumenta con la edad materna y disminuye con la altura, es mayor en madres de etnia africana y asiática que en las que en las caucásicas, está aumentado en las fumadoras de cigarrillos, y en aquellas que concibieron tras tratamiento con fármacos inductores de la ovulación. El riesgo está influenciado sustancialmente por el resultado de embarazos anteriores: es inversamente proporcional a la edad gestacional del parto espontáneo anterior, disminuyendo desde aproximadamente el 7% si la gestación fue de 16-24 semanas a 3% si fue 31 a 33 semanas y el 0,6% si todos los partos fueron a término. Así, la tasa de

detección estimada de parto prematuro espontáneo con el uso del algoritmo de características maternas y la historia obstétrica es del 18% en las mujeres nulíparas y el 38% en las mujeres múltiparas, con una tasa de falsos positivos del 10%.

## 1.4 -PREVENCIÓN DEL PARTO PRETERMINO

Al analizar los factores de riesgo para planear las estrategias preventivas en el parto pretérmino, Norwitz y col 2012, identifican los factores de riesgo en modificables y no modificables.

**-Factores de riesgo modificables:** Fumadoras, adictas a drogas, anemia, ausencia de cuidados prenatales, intervalo intergenésico corto, bacteriuria asintomática/infecciones urinarias, infecciones genitales, y posiblemente el stress laboral o personal.

**-Factores de riesgo no-modificables:** antecedente de parto prematuro, afro-americanas, edades extremas (<18 años y >40 años), nutrición deficiente y bajo aumento de peso, nivel social bajo, lesiones cérvix uterino o anomalías del mismo, malformaciones uterinas o miomas, embarazo múltiple, polihidramnios, enfermedad periodontal y sangrado vaginal.

Sin embargo, muchos partos prematuros ocurren en mujeres sin factores de riesgo, habiendo pocas intervenciones que puedan prolongar la gestación en estas mujeres.

Las intervenciones para prevenir el parto prematuro, Norwitz (2012) las clasifica en potencialmente beneficiosas y con beneficio no comprobado

### 1.4.1-Intervenciones potencialmente beneficiosas.

#### 1.4.1.1- Suplementos de Progesterona.

El mecanismo de acción de la progesterona en la prevención del PP, no está completamente aclarado, se postulan varios mecanismos, entre otros: Inhibe la conexina 43, efecto antiinflamatorio, disminuye el cociente PR-A/PR-B que mantiene el útero quiescente, reduce la degradación del estroma cervical, reduce la frecuencia contráctil miometrial, atenúa la respuesta a la hemorragia / inflamación decidual (SMFM 2012).

Se ha utilizado fundamentalmente el Caproato de la 17 $\alpha$  hidoxiprogesterona (c17OHP) y la progesterona natural micronizada.

- **Caproato de la 17 HidroxiProgesterona.**

Los ensayos y meta-análisis sostienen que la c17OHP, disminuye la recurrencia de PP. Cuando se utiliza como tratamiento preventivo por vía im a dosis de 250 mg/semana, se ha asociado con una reducción significativa en el PP <37 semanas y la morbilidad perinatal, en pacientes con antecedente de PP. Su mayor eficacia es cuando se empieza antes de la 21 semana (se recomienda comenzar entre 16-20 semanas y finalizar en la 36).

En Febrero 2011, la FDA aprobó su utilización im [Makena™; KV Pharmaceutical Co, St Louis, MO]) para reducir la recurrencia de PP en mujeres con gestaciones únicas con historia de parto prematuro espontáneo previo, (Norwitz et al, 2012). En España no está disponible.

En gemelares, los dos estudios aleatorizados (Rouse et al, 2007), (Combs et al, 2011), doble ciego, controlados con placebo observaron que la administración im semanales de 250 mg de 17 cOHP no disminuyen la tasa de nacimientos prematuros, ni mejoran el resultado fetal o neonatal en los gemelos.

- **Progesterona micronizada.**

Un reciente meta-análisis de datos basado en 5 ensayos controlados con placebo Romero y cols (2012), informa que la progesterona micronizada vaginal reduce la tasa de PP precoz (33 semanas) entre los casos con longitud cervical < 25 mm (12,4% con P4 contra 22.0% con placebo) y la reducción de las complicaciones neonatales. Los dos grandes ensayos de este meta-análisis, que comprenden el 91% de las pacientes, tuvieron resultados muy consistentes a pesar de las diferencias en la longitud cervical (10-20mm frente a 15 mm al inicio del estudio) y la dosis de progesterona (90 mg vs 200 mg diario): la progesterona disminuye el PP precoz en un 45% y 42% en comparación con el placebo.

La progesterona vaginal, en gestaciones únicas es efectiva con cuello corto en pacientes con o sin el antecedente de parto prematuro previo, la dosis 90-100 mg (gel) ó 200 diario (micronizada). No influyen en el beneficio, la edad materna, IMC, raza o etnia, (Romero et al, 2012).

En gemelares no se han encontrado estrategias efectivas para la prevención del parto prematuro. La utilización profiláctica de progesterona no se ha demostrado efectiva. Entre nosotros, Serra y cols (2012) administraron profilácticamente entre la 20 semana hasta el parto o 34 semanas, 200 o 400 mg de progesterona vaginal y placebo (estudio randomizado, controlado, doble ciego); la progesterona vaginal no previene el parto prematuro en gemelares (Serra et al, 2013). Adicionalmente un metaanálisis actualmente en fase redacción final, no encuentra beneficio tampoco (Schuit et al, 2012), tampoco fue efectiva cuando se administra progesterona micronizada por vía vaginal en gemelares con cuello corto (Klein et al, 2011).

Estos datos acerca de la utilidad de la progesterona, plantean la necesidad del cribado sistemático de la longitud cervical en gestaciones con feto único sin antecedente de parto prematuro, lo encuentran controvertido ya que, la SMFM (2012) estima que el 2-3% de la población tiene el cérvix corto, y para prevenir un caso de PP <33 semanas habría que tratar 604 pacientes. Tras analizar las cuestiones que plantea la OMS sobre las características que debe reunir una buena prueba de cribado. Combs y cols (2012) concluyen que la valoración de la longitud cervical debe ser universal, en tanto que la SMFM (2012), afirma que en ausencia de PP previo, no puede ser universalmente obligatoria. Sin embargo, la implementación de una estrategia de cribado puede ser vista como razonable, y puede ser considerado por los profesionales de forma individual, siguiendo normas estrictas.

#### **1.4.1.2- Uteroinhibición.**

El uso de tocolíticos para el episodio agudo de PP idiopático produce un cese temporal de las contracciones, pero no mejora el resultado perinatal, sin embargo posibilita la administración de corticoides, lo que disminuiría los efectos de la prematuridad en el neonato. Tampoco se ha demostrado eficaz como tratamiento preventivo del PP.

#### **1.4.1.2- Cese del tabaco y drogas**

Parece asociarse de manera dosis dependiente con el PP. El tabaco está relacionado con el abruptio, la placenta previa, Rotura Prematura de Membranas y crecimiento intrauterino restringido. Evitar el tabaco durante el embarazo es una buena medida de salud, que puede disminuir el riesgo de PP (Narahara et al, 1993),( Lumley et al, 2004),(Polakowsky et al, 2009).

En USA se detecta cocaína en el 60% de las mujeres con PP que usan drogas.

#### **1.4.1.3- Control de gestaciones múltiples mediante técnicas de reproducción asistida.**

El parto prematuro esta aumentado 6 veces en las gestaciones múltiples frente a la únicas, por lo que deben de ponerse en práctica estrategias para prevenir las gestaciones múltiples, limitando el número de embriones a transferir en cada ciclo o realizar la siempre controvertida reducción embrionaria en gestaciones de alto orden (Min et al, 2006),(Heijnen et al, 2007).

#### **1.4.1.4- Cerclaje cervical.**

Hay suficiente evidencia para aconsejar el cerclaje profiláctico en pacientes con más de 3 pérdidas fetales o PP. Berghella y cols (2005) observan que el cerclaje no previene el parto prematuro en las mujeres con una longitud de cuello corto. En el análisis de subgrupos de gestantes con cérvix corto y feto único, especialmente los que tienen un parto prematuro previo, el cerclaje puede reducir el parto prematuro. Por el contrario, en los gemelos, el cerclaje se asoció con una incidencia significativamente mayor de parto prematuro. La ruptura prematura de membranas precoz (RPMp) se produce en el 38% de las mujeres portadores de cerclaje. La retención de cerclaje durante más de 24 horas después de la RPMp prolongó el embarazo más de 48 horas, pero aumentó la incidencia de corioamnionitis materna y la mortalidad por

sepsis, lo que sugiere como mejor conducta retirar el cerclaje de forma inmediata. Sin embargo, entre la 24 y 33 6/7 semanas de gestación, puede considerarse la posibilidad de postponer su retirada 48 horas para administrar corticoides, (Giraldo-Isaza et al, 2011).

Iams y Berghella (2010) proponen el cerclaje precoz en pacientes con 2 ó más pérdidas y 17OHP4 250 mg im semanal entre la 16 a 36 semana. En pacientes con una pérdida en segundo trimestre o una ó más en menos de 37 semanas proponen medición seriada de la longitud cervical comenzando en 14 ó 16 semanas y si cérvix es menor de 25 mm cerclaje transvaginal. Además del tratamiento con 17OHP4 250 mg IM semanal entre la 16 a 36 semana.

#### **1.4.4.5- Pesario.**

Una aportación muy interesante es la de Goya y cols (2011), donde se colocó un pesario de Arabin a 192 gestantes con cérvix corto frente a 193 controles. El parto prematuro fue menos frecuente en el grupo de pesario (12 [6%] vs 51 [27%], OR = 0.18, 95% CI 0.08–0.37;  $p < 0.0001$ ), sin efectos adversos en el grupo de pesario. Estos resultados refuerzan la posibilidad de la medición poblacional de la longitud cervical en el 2º trimestre.

#### **1.4.4.6- Reposo laboral.**

En un meta-análisis con 146457 gestantes, se vio una asociación entre el trabajo pesado y el PP (OR 1.63; 95% CI 1.33-1.98), existe también un trabajo europeo que asocia el riesgo de PP en mujeres que trabajan más de 42 horas semanales. El trabajo extenuante, a turnos o nocturno, en bipesdestación más de tres horas seguidas y con un índice de fatiga elevado se asocia significativamente a un aumento del riesgo de parto prematuro. Pero el efecto del reposo no se ha evaluado en estudios randomizados (Surel-Cubizolles et al, 2004),(Popeii et al, 2005).

#### **1.4.4.7- Control nutricional.**

Las mujeres con una nutrición adecuada y una ganancia de peso adecuada tienen una mejor gestación, lo cual sugiere que la adecuada nutrición puede tener un papel en la prevención del parto pretérmino. Respecto a los estudios actuales no existe evidencia suficiente para recomendar ninguna dieta ni suplemento vitamínico.

#### **1.4.4.8-Periodo intergenésico corto.**

Existe un aumento de PP cuando el intervalo gestacional es menor de 6 meses.

### **1.4.2. Intervenciones con beneficio no comprobado**

#### **1.4.2.1-Diagnóstico y tratamiento de la infección genital.**

La infección del tracto genital inferior ha sido asociada a PP, pudiendo ser el reflejo de una infección en el tracto superior por la migración de los gérmenes por la decidua, membranas y líquido amniótico. La mayoría de estudios no han encontrado una reducción en el PP después del tratamiento de la infección vaginal o cervical en pacientes asintomáticas (Hillier et al , 1995),(Klebanoff et al, 2005).

#### **1.4.2.2- Tratamiento de la enfermedad periodontal.**

Su efecto es discordante en los diferentes estudios randomizados, en un primer metaanálisis se evidenció una reducción del PP y del bajo peso del RN, pero ha sido fuertemente criticado por no haberse realizado un ajuste de los factores confusores y de los criterios de diagnóstico de enfermedad periodontal. Estudios más recientes no encuentran mejoría en los resultados de la gestación. Esto parece demostrar que la enfermedad periodontal no es una causa directa del PP, sino más bien es un marcador de una respuesta inflamatoria local excesiva a los microorganismos; produciéndose citoquinas que provocan el PP y la RPM.

#### **1.4.2.2- Medición de la dinámica uterina.**

Un aumento de la actividad uterina es pre-requisito para el parto. La monitorización domiciliar de la dinámica uterina no ha disminuido la incidencia de PP, sino más bien produce una ansiedad en la paciente y un aumento de visitas hospitalarias.

#### **1.4.2.3- Reposo en cama y hospitalización.**

El reposo en cama aumenta el flujo uteroplacentario, pero no disminuye la incidencia de PP. El único estudio randomizado comparando el reposo en casa frente al hospitalario no encontró diferencias. Es más el ejercicio no incrementa el riesgo de PP en mujeres sanas.

#### **1.4.2.4- Abstinencia sexual.**

El coito no está asociado con el PP, y no se debe incluir en las estrategias para su prevención.

#### **1.4.2.5- Antibióticos.**

Ningún estudio avala la utilización de antibioterapia profiláctica en la prevención del parto pretérmino, no disminuye la incidencia en aquellas pacientes con antecedentes de parto pretérmino.

La asociación antibióticos-tocolíticos en pacientes con membranas íntegras, tampoco han reducido el parto prematuro.

Una amplia revisión reciente observa que algunos estudios asocian efectos adversos del tratamiento con antibióticos profilácticos para la prevención del parto pretérmino en pacientes con vaginosis bacteriana asintomática y tricomoniasis, y concluye que los antibióticos profilácticos no deben recomendarse en la prevención del parto pretérmino. (Subramaniam et al, 2012). Lamont y cols (2012) realizan una revisión sistemática y metaanálisis

de ensayos controlados aleatorios de la administración temprana de clindamicina a las mujeres con flora vaginal anormal antes de las 22 semanas de gestación para reducir el riesgo de parto prematuro y pérdida tardía. No se observaron diferencias generales en el riesgo de parto prematuro antes de las 33 semanas de gestación, peso al nacer, admisión en la unidad de cuidados intensivos neonatales, muerte fetal, infección perinatal y otros efectos adversos. Sin embargo si reduce el riesgo de parto prematuro espontáneo a las 37 semanas de gestación y pérdida fetal tardía

No se recomienda el tratamiento antibiótico asociado al tocolítico en casos de APP sin RPM, ya que no se ha demostrado útil prolongando la gestación ni mejorando resultados neonatales. En caso de parto sí que es importante la profilaxis del Estreptococo del grupo B (si se dispone de un cultivo negativo de menos de 5 semanas no es necesaria) (ACOG 2009).

El uso de antibióticos después de la RPM se asocia con reducciones estadísticamente significativas en la corioamnionitis, nacimientos a las 48 horas y a la semana, disminuyendo la morbilidad neonatal: infección neonatal, el uso de surfactante, oxígeno terapia y la ecografía cerebral anormal exploración antes del alta hospitalaria. La amoxicilina-clavulánico se asoció con un mayor riesgo de enterocolitis necrotizante neonatal. Sin embargo, se evaluó la salud de los niños a los siete años de edad (ORACLE) y el tratamiento con antibióticos parece que no tenía un claro efecto sobre el resultado (Kenyon et al, 2010).

La antibióticoterapia para las mujeres con APP debe reservarse para indicaciones clínicas habituales, incluyendo la sospecha de infecciones bacterianas, la profilaxis de streptococo beta hemolítico, y corioamnionitis (Mercer et al, 2012).

#### **1.4.2.6-Corticoides y Sulfato de magnesio**

Si bien no se considerarían como elementos en la prevención del parto prematuro, creemos que no podemos obviarlos ya que reducen los efectos de la prematuridad: Corticoides y Sulfato Magnésico (MgSO<sub>4</sub>).

Se recomienda la administración de corticoides prenatales a todas las gestantes con riesgo de parto pretérmino entre las 24+0 y 34+6 semanas de gestación, tanto en gestaciones únicas como múltiples (No hay datos adecuados que demuestren específicamente el beneficio del uso de corticoides en gestaciones múltiples, sin embargo dado el claro beneficio en gestaciones únicas, se recomienda su uso en gestaciones múltiples) (SEGO 2012).

En el año 2011 se publicó una revisión sistemática en la base de datos Cochrane (Crowther et al, 2011), (McKinlay et al, 2012) con diez ensayos (4730 mujeres y 5650 recién nacidos) que comparan las dosis repetidas de corticoides frente a la dosis única. Sus resultados indican que las dosis repetidas reducen el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y de resultado neonatal grave. Las dosis repetidas de corticosteroides se asocian con una reducción en la media del peso al nacer. Sin embargo, los resultados ajustados del peso al nacer para la edad gestacional no difieren entre los dos grupos de tratamiento.

Los autores de la revisión concluyen que los resultados del meta-análisis apoyan el uso de dosis repetida/s de corticoides prenatales en las mujeres que han recibido un ciclo inicial de corticoides prenatales siete o más días antes y todavía presentan riesgo de parto pretérmino, dado que esta conducta tiene un beneficio clínicamente relevante a corto plazo, en forma de disminución del SDR y de problemas de salud graves en las primeras semanas después del nacimiento.

Los criterios para el empleo de ciclos múltiples de corticoides antenatales son: usarse tan sólo en aquellos casos en que estén indicados. Es decir, sólo si existe riesgo objetivo de parto pretérmino en los próximos 7 días. El empleo del menor número de dosis posible; parece prudente no sobrepasar

las 6 dosis en total. Y por último, ser conscientes que el mayor efecto se obtiene cuando la dosis se ha puesto en los siete días previos al parto.

El ACOG (2012) recomienda tanto para tratamiento primario o de rescate 2 dosis de betametasona o 4 de dexametasona, es decir, ciclo completo. No recomendando más de dos ciclos de rescate.

Los recién nacidos pretérmino tienen un riesgo aumentado de sufrir daño neurológico como parálisis cerebral o discapacidades físicas y sensoriales. Son varios los metaanálisis y revisiones sistemáticas (Doyle et al, 2009), (Constantine et al, 2009), (Conde-Agudelo et al, 2009) que han demostrado que el sulfato de magnesio administrado antes del parto puede reducir el daño cerebral en los grandes pretérminos que sobreviven (antes de la semana 32). No es útil como tocolítico, en ninguno de los estudios mencionados se objetivó una prolongación significativa de la edad gestacional con el MgSO<sub>4</sub>, cuando se administró para neuroprotección. La dosis utilizada es de 4 g en 30 minutos seguido por 1 g/h hasta el parto o 24h. (Conde-Agudelo et al, 2009), (Magee et al, 2011).

## 1.5- TRATAMIENTO DE LA AMENAZA DE PARTO PRETERMINO.

Los ingresos hospitalarios de gestantes APP en las unidades de obstetricia son muy frecuentes y, además, en muchas ocasiones provocan ingresos de varios días de duración debido al tratamiento administrado. Muchos de estos ingresos podrían ser evitados, ya que en ocasiones tratamos amenazas de parto prematuro que no van a desembocar en parto, y cuyo final sería el mismo aunque no le administrásemos tratamiento. Por esto es fundamental antes de decidir la administración de un tratamiento tocolítico, la selección correcta de las gestantes a las que se debe ingresar y comenzar a tratar. Una vez seleccionada la gestante susceptible de ser tratada tendremos que decidir el tratamiento tocolítico de los que disponemos actualmente, le vamos a administrar (Klam et al, 2004).

Por otra parte, existen diversas situaciones que contraindican el tratamiento tocolítico como las que enumero a continuación:

- Enfermedades maternas graves: preeclampsia grave, cardiopatía grave, enfermedad renal crónica.
- Trabajo de parto avanzado: cuando la dilatación cervical sea de 5 cm o superior, con un cérvix centrado.
- Malformaciones fetales congénitas y trastornos cromosómicos incompatibles con la vida.
- Crecimiento intrauterino retardado: en ocasiones el mantener el feto intrauterino puede desembocar en la muerte fetal.
- Corioamnionitis.
- Desprendimiento prematuro de placenta.

## **1.6-TECNICAS DE REPRODUCCION ASISTIDA Y RESULTADO PERINATAL.**

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) son definidas por algunos como tratamientos en los que el ovocito y el espermatozoides se manipulan en el laboratorio, como ocurre con la fecundación in vitro (FIV) y la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI). Otros, sin embargo, consideran también en esa denominación todos los procedimientos incluyendo la inseminación artificial (IA), la estimulación ovárica (EO) mediante tratamientos hormonales e, incluso, los tratamientos quirúrgicos. En cualquier caso, las TRA han mostrado ser tan eficaces para el tratamiento de las parejas infértiles en edad reproductiva que se ha estimado que, entre el 1 y 4% del total de nacimientos anuales de los países desarrollados, son consecuencia de TRA (Andersen et al, 2006)-(Bergh et al, 1999).

La literatura médica recoge numerosos y controvertidos estudios sobre los resultados obstétricos y perinatales en mujeres sometidas a tratamientos de esterilidad. Muchos de los trabajos publicados han encontrado que los embarazos obtenidos en las pacientes con antecedentes de esterilidad tienen un riesgo incrementado de resultados perinatales adversos como: recién nacido de bajo peso, parto prematuro, retraso de crecimiento intrauterino, anomalías congénitas, placenta previa, preeclampsia y muerte perinatal, en comparación con gestaciones espontáneas en la población general (Mukhopadhyaya et al, 2007). Otros argumentan que los resultados obstétricos y perinatales dependen mucho de las características de la madre: edad, paridad y de la mayor frecuencia de gestaciones múltiples en estas pacientes y no tanto de la técnica de reproducción que se haya empleado (Reubinoff et al, 1997). Existen trabajos en los que se han encontrado peores resultados perinatales entre los recién nacidos tras aplicar alguna técnica de reproducción asistida a pesar de controlar posibles factores de confusión como la edad materna y gestación múltiple (Dhont et al, 1997), (Koudstaal et al, 2000), (Zuppa et al, 2001), (Manoura et al, 2004).

Algunos autores han querido relacionar el origen de los peores resultados perinatales en las pacientes gestantes tras ciclos de FIV-ICSI con

la manipulación de embriones previa al transfer o con el propio ambiente “in vitro”. Sin embargo, es también posible que esta relación no sea consecuencia de la técnica de reproducción empleada, si no de los factores involucrados en el propio mecanismo de esterilidad conyugal, o de la medicación utilizada para estimular el desarrollo folicular y desencadenar la ovulación (Jackson et al, 2004), (Mc Donald et al, 2004).

Las gestaciones conseguidas mediante tratamientos de reproducción asistida, independientemente de la técnica empleada, tienen tasas más elevadas de prematuridad y de bajo peso al nacimiento (Schieve et al, 2002), (Olivennes et al,1993),(Jackson et al,2004).

Pese a que la gestación múltiple representa el factor de prematuridad más importante en los embarazos derivados de las técnicas de reproducción asistida, existen otros factores de riesgo en las parejas infértiles que pueden contribuir a aumentar la tasa de prematuridad, como son edad materna avanzada, tensión psicológica, anomalías uterinas.

Existen estudios, algunos con resultados contradictorios, que muestran que las gestaciones únicas obtenidas tras técnicas de reproducción asistida presentan peor pronóstico que las únicas espontáneas, incluyendo el mayor riesgo de parto prematuro. En cambio las gestaciones gemelares, presentarían un pronóstico similar independiente de su obtención. El estudio más contundente a este respecto es el realizado por Helmerhorst y cols (2004). Se trata de una revisión de 25 estudios controlados entre 1985 y 2002 que incluye 6036 gestaciones únicas y dobles tras TRA en relación a las espontáneas. El trabajo concluye que los parámetros de mal resultado son significativamente más frecuentes en las gestaciones únicas tras TRA que en las espontáneas, incluyendo la prematuridad, con una frecuencia 2 a 3 veces superior a los embarazos espontáneos. En cambio, en gestaciones dobles tras TRA el riesgo de prematuridad está muy ligeramente aumentado, pero el bajo peso y la prematuridad extrema no presentan diferencias con las gestaciones espontáneas (Helmerhorst et al, 2004).

Las teorías que han intentado explicar estos hallazgos se pueden resumir en las siguientes:

- Efecto de la infertilidad en si misma o de la técnica de reproducción asistida que representa un factor de riesgo en gestaciones de bajo riesgo (únicas) pero escaso en las de alto riesgo (múltiples).
- Posible ventaja implantatoria en las gestaciones dobles, que llevaría a embarazos menos complicados.
- Menor incidencia de gestaciones múltiples monocoriales tras TRA, que de forma espontánea, con la consecuente mejor evolución.
- Control más temprano de las gestaciones múltiples.
- Efecto de la reducción embrionaria en gestaciones únicas que derivan de múltiples, en las que el tejido placentario residual podría generar una respuesta inflamatoria subclínica asociada a posteriores complicaciones.

El mayor impacto de las TRA sobre la prematuridad se debe a la generación de las gestaciones múltiples y para reducir esta es necesario emplear aquellas técnicas que lleven más adecuadamente a la consecución de gestaciones únicas. Se estima que la gestación múltiple es la responsable del 12 al 27% de todos los partos prematuros (Slattery M et al, 2002) y existe una mayor incidencia de parto prematuro en fecundación in vitro que en gestaciones múltiples conseguidas mediante inducción de la ovulación, quizá por la producción de relaxina debida a la superovulación (Voguel L et al, 2002).

Por ello, dado que la gestación múltiple es uno de los mayores problemas asociados a las TRA, un objetivo importante para los profesionales es intentar minimizar el número de gestaciones múltiples debido a las consecuencias obstétricas y neonatales que conlleva.



## **2- JUSTIFICACION Y OBJETIVOS DE TRABAJO.**



Como hemos visto a lo largo de la introducción, el parto pretérmino es un síndrome cuya fisiopatología no está bien definida debido a la gran cantidad de factores que de alguna manera influyen en este proceso.

No obstante existen circunstancias que se asocian a una mayor predisposición al parto pretérmino como es una longitud cervical corta medida por ecografía transvaginal.

Los datos disponibles en la literatura sugieren que existen diversos factores que repercuten en modificaciones cervicales previas al parto pretérmino.

Nuestra **hipótesis** de trabajo es que la medición de la longitud cervical por ecografía transvaginal es un buen predictor de parto pretérmino tanto en gestaciones únicas como en gemelares, ya sea de concepción natural o mediante técnicas de reproducción asistida.

Para ello hemos diseñado los siguientes **objetivos**:

**Principales:**

- Construcción de un modelo predictor del parto pretérmino espontáneo.
- Valorar la importancia de la longitud cervical como factor predictivo del parto pretérmino espontáneo y compararla con otros factores predictivos.

**Secundarios:**

- Comparar la evolución de la longitud cervical entre gestaciones únicas y gemelares.
- Establecer diferencias de longitud cervical entre las gestaciones conseguidas de forma natural y las conseguidas mediante técnicas de reproducción asistida.
- Análisis de la longitud cervical en función de otras variables potenciales de influencia.

### **3- PACIENTES Y METODO**



### **3.1. PACIENTES.**

En el periodo de tiempo comprendido entre Abril de 1999 y Julio de 2007, se han seleccionado entre las gestaciones controladas en la Unidad de Obstetricia del Instituto Valenciano de Infertilidad, aquellas que cumplían los siguientes criterios:

- Embarazos con fetos únicos o gemelares.
- Control protocolizado de la gestación en consultas externas.
- Comprobación de los datos de la finalización de la gestación.
- Edad gestacional en el momento de aborto o parto superior o igual a 16 semanas.
- Existencia de historia clínica correctamente cumplimentada, consignando todas las variables preestablecidas en la elaboración de la investigación.

Los criterios de exclusión fueron:

- Ausencia de datos sobre el curso y finalización de la gestación.
- IVES debido a anomalías fetales.
- Fetos muertos intrauterino.
- Polihidramnios.
- Sospecha de corioamnionitis

### **3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO**

El estudio comprende un análisis retrospectivo de la valoración inicial y el seguimiento de la gestación así como la medición ecográfica del cérvix de las gestantes, obtenido sobre una base de datos existente. Dicho control de la gestación así como los estudios analíticos se realizó en la consulta de Obstetricia del Instituto Valenciano de Infertilidad.

Se diseñó específicamente para esta investigación una hoja de recogida de datos, en la que se valoraron todas las variables descritas a continuación:

Inicialmente en el momento de inclusión a todas las gestantes se les realizó una historia clínica con recogida de las características epidemiológicas, datos de filiación, historia clínica gineco-obstétrica, características antropométricas así como los datos referentes a la gestación actual, ecografía abdominal y vaginal.

Se realizó un seguimiento mensual de la gestación, incluyendo en cada visita características antropométricas, variables clínicas, complicaciones materno-fetales, ecografía abdominal y vaginal.

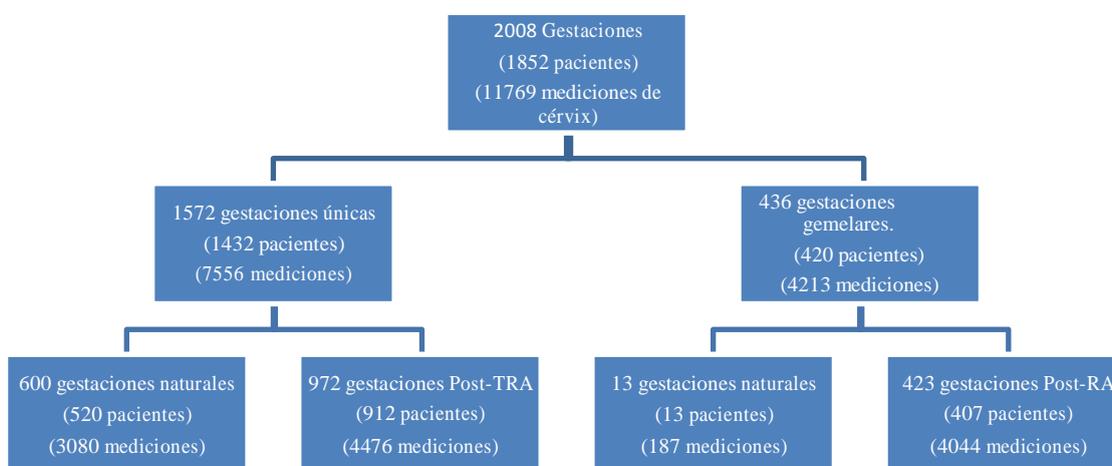
Durante el seguimiento se realizó analítica sanguínea y de orina simple de forma trimestral según protocolo estandarizados.

Se realizó control de la finalización de la gestación, recogiendo características de modo de parto, recién nacido y complicaciones materno-fetales.

Al depurar la recogida de datos se rechazaron aquellas pacientes de la muestra que no cumplieron todos los criterios de selección.

### 3.2.1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LAS PACIENTES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

En la **Figura 1** se muestra la distribución de las gestaciones incluidas en el estudio agrupadas sus características: número de fetos y forma de gestación, natural o con técnicas de reproducción asistida.



**Figura 1. Distribución de pacientes incluidas en el estudio**

En el periodo de tiempo comprendido entre Abril de 1999 y Julio de 2007, tras aplicar los criterios de selección establecidos, se incluyeron 2008 gestaciones sobre un total de 1852 mujeres, presentado en el momento de inclusión una edad media de  $34\pm 4$  años (rango: 19-50 años).

La **Figura 2** muestra la distribución del total de gestaciones incluidas en función de la semana de gestación de las mujeres en el momento de su inclusión en el estudio. Se observa como la media de incorporación en el estudio fue en la  $15\pm 4$  semanas, siendo incluidas más del 95% de las mujeres antes de la semana 22.

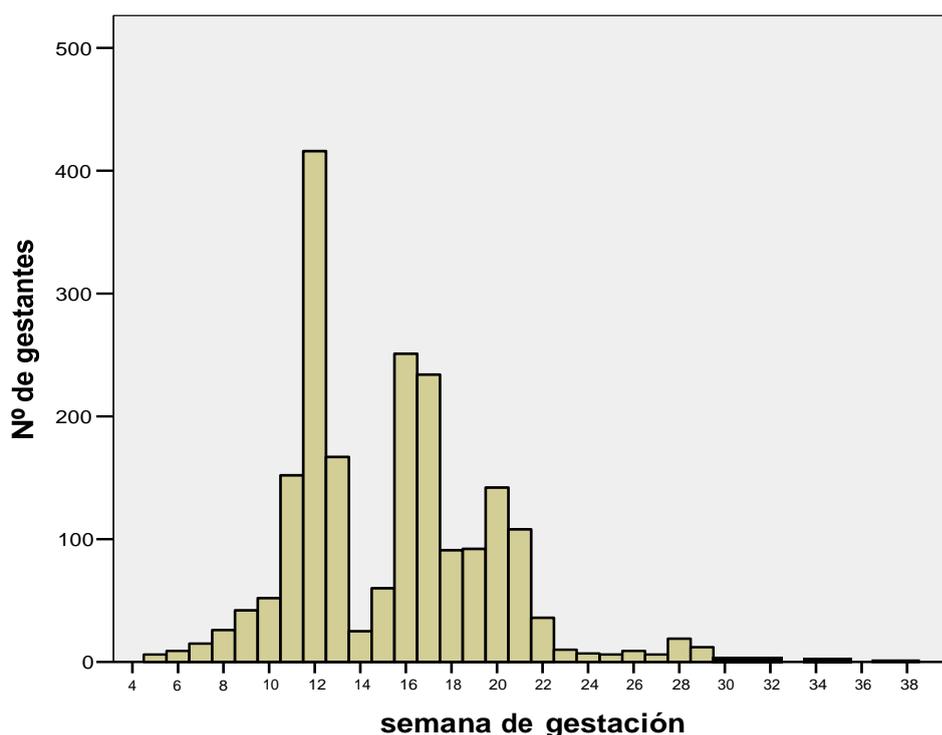
Entre los factores de riesgo de la muestra estudiada, señalar que el 19,6% (394) de las pacientes eran fumadoras activas en el momento de la gestación.

En el momento de su inclusión en el estudio, el 71,9% (1406) del total de gestantes no tenían antecedentes de partos previos. Entre las mujeres con partos previos (545), el 9,1% (50) habían sido partos pretérmino.

El 68% (1366) de las gestaciones no presentaban antecedentes de abortos previos. El 32% de las mujeres presentaban antecedentes de interrupciones del embarazo, bien sea por abortos espontáneos, embarazos ectópicos, molas o IVES (Interrupción voluntaria de la gestación). De éstas, el 19% (381) presentaban antecedente de un aborto previo y el 13% (261) habían presentado 2 ó más abortos previamente.

En relación a la forma de concepción, cabe señalar que en el 69,4% (n= 1395) de las gestaciones se emplearon técnicas de reproducción asistida, mientras que en el 30,6% (n= 613) la gestación fue espontánea. Las técnicas de reproducción que se emplearon presentan la siguiente distribución: 36,6% FIV-ICSI (735), 24% donación de óvulos (483) y 8,8% IAH-IAD-CP (177). En el 13% de las mujeres se les realizó diagnóstico genético preimplantatorio.

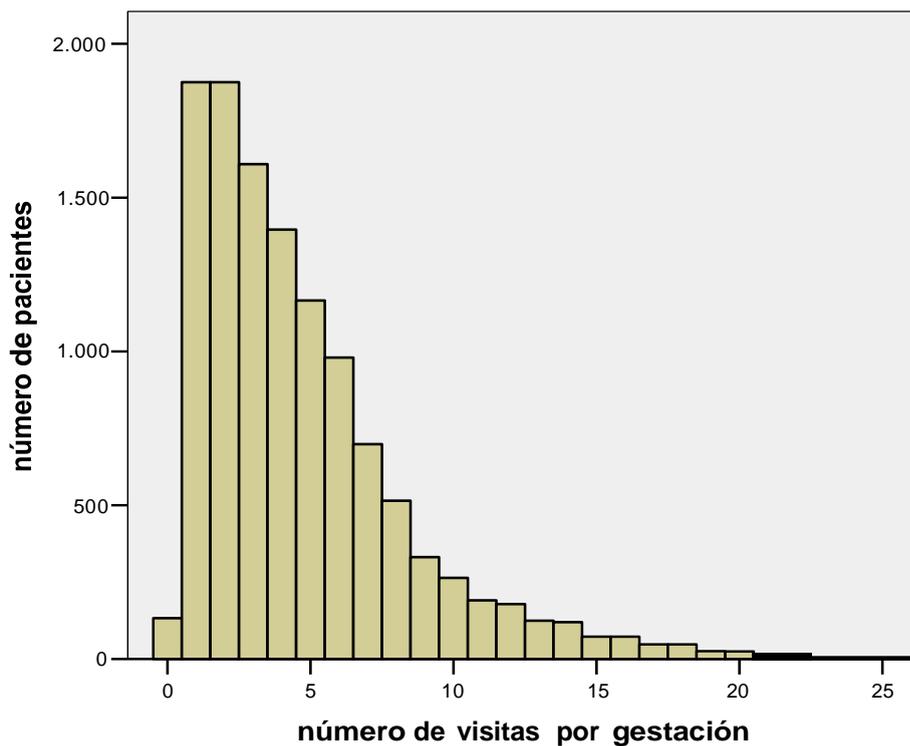
En el momento de inclusión en el estudio, el 78,2% (1572) de las gestaciones eran únicas y el 21,8% (436) eran gestaciones gemelares, siendo el 1% de ellas monocoriales.



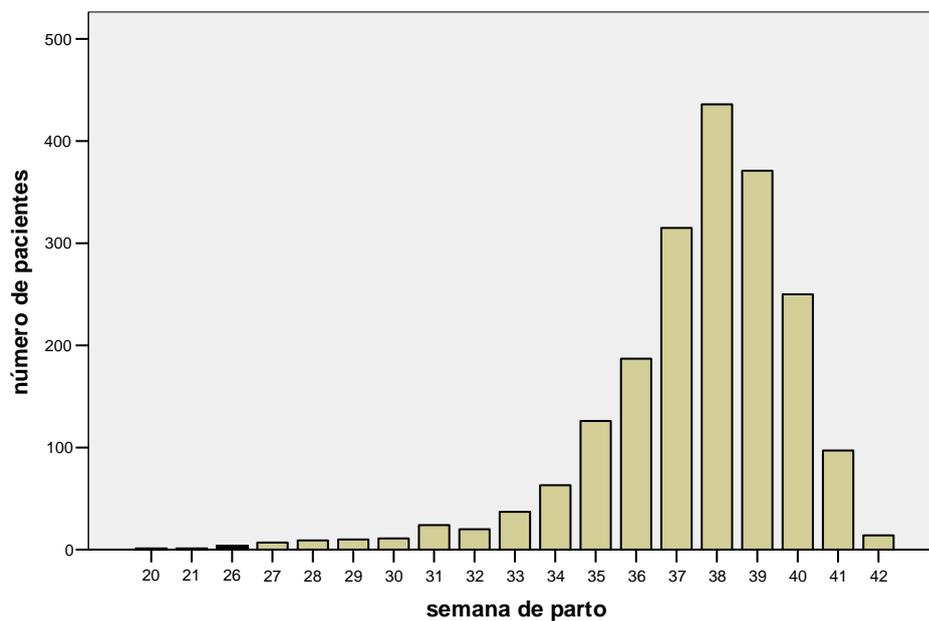
**Figura 2. Distribución de la muestra por semanas de gestación en el momento de la inclusión en el estudio. n= 2008 gestaciones.**

De las 2008 gestaciones incluidas en el estudio, la media de visitas de seguimiento de las gestantes fue de  $4,7 \pm 3,8$  visitas/gestación (rango entre 1 y 30 visitas) (**Figura 3**).

La **Figura 4** muestra la distribución por semana de parto de las pacientes. La media fue de  $37 \pm 2$  semanas (rango 20-42 semanas). El 25% de los partos fueron antes de la semana 37, mientras que el 6% fueron antes de la semana 34, el 3% antes de la semana 32 y el 0,6% antes de la semana 28.



**Figura 3.** Distribución del número de visitas de seguimiento por cada gestante



**Figura 4. Distribución de la muestra por semana de parto de las pacientes.**

### **3.2.2. VARIABLES DEL ESTUDIO**

Inicialmente se realizó un estudio descriptivo de las características epidemiológicas de las pacientes incluidas en el estudio. Las principales variables analizadas fueron:

#### **VARIABLES REFERENTES A LA MADRE**

- Edad en la fecha probable del parto (FPP).
- Índice de masa corporal (IMC): peso dividido por la talla al cuadrado. Calculado con el peso en el momento de la primera visita a la consulta. Se consideraron las siguientes categorías:
  - Delgadez: IMC menor de 20 Kg/m<sup>2</sup>
  - Normal : IMC 20 -24.9 Kg/m<sup>2</sup>

- Sobrepeso: IMC 25-29.9 Kg/m<sup>2</sup>
- Obesidad: IMC mayor o igual a 30 Kg/m<sup>2</sup>
- Presión arterial.
- Antecedentes personales de parto pretérmino.
- Enfermedades maternas médico-quirúrgicas que pudieran tener repercusión sobre la gestación en curso: incluido malformaciones uterinas, incompetencia cervical y cerclaje posterior.
- Tabaquismo
- Número de gestaciones previas.
- Número de partos previos.
- Número de abortos previos, incluyendo gestaciones ectópicas.
- Número de cesáreas previas.
- Antecedentes de fetos con malformaciones congénitas mayores
- Antecedentes de fetos macrosomas o con retraso de crecimiento intrauterino (RCIU).

#### **VARIABLES REFERENTES A LA GESTACION ACTUAL**

- Tipo de concepción si es natural o mediante técnicas de reproducción asistida (TRA).
- Tipo de embarazo, único o múltiple.
- Número de fetos iniciales.
- Número de fetos en desarrollo.
- Inserción placentaria.
- Presentación fetal.

- Valores de medición del cérvix y de protusión cervical.

### **VARIABLES REFERENTES AL FETO**

- Anomalías.
- Sexo.

### **VARIABLES REFERENTES AL PARTO**

- Fecha de parto.
- Semanas gestacionales y días en el momento del parto.
- Presentación
- Inicio de parto:
  - Espontáneo.
  - Inducido.
- Indicación de la finalización.
- Tipo de parto:
  - Parto vaginal espontaneo.
  - Parto vaginal instrumentado (ventosa, fórceps, espátulas).
  - Asistencia manual podálica
  - Cesárea.
- Peso del recién nacido expresado en gramos.
- Valores obtenidos en el test de Apgar por el recién nacido (al minuto y a los 5 minutos).

## COMPLICACIONES OBSTETRICAS Y PERINATALES ESTUDIADAS

- Parto prematuro: aquel que acontece entre la 22<sup>a</sup> y la 37<sup>a</sup> semanas cumplidas de gestación, con independencia de la madurez fetal y del peso al nacer.
- Embarazo cronológicamente prolongado (ECP): definido como aquel que supera las 42 semanas (294 días) de amenorrea contando desde el primer día de la última regla.
- Rotura de membranas amnióticas antes del inicio del parto (RPM).
- Estados hipertensivos del embarazo (EHE): incluyen la preeclampsia (tensión arterial mayor o igual a 140/90 ó incrementos de 30 mm de Hg de la sistólica o 15 mm de la diastólica ó 20 mmHg de la tensión arterial media que se acompaña de proteinuria, después de la semana 20 de gestación); y la eclampsia (cuando se asocia a convulsiones, no atribuibles a otras causas).
- Placenta previa: es la implantación de la placenta en el segmento uterino inferior pudiendo llegar a anteponerse totalmente a la presentación fetal.
- Bajo peso al nacer (BPN): aquel peso inferior a los 2500 gramos con independencia de la edad gestacional en el momento del parto. Relación entre el peso al nacer y el esperado para la edad gestacional, establecido mediante tablas percentiladas de peso, adecuadas a la población a estudio.
- Retraso de crecimiento intrauterino (RCIU). Aquel que favorece el desarrollo de fetos con tamaño y/o parámetros biométricos ecográficos por debajo del percentil 10 de los esperados para su edad gestacional.
- Feto grande para la edad gestacional: peso fetal situado por encima del percentil 90 para la edad gestacional en el momento del parto.
- Macrosoma: recién nacido con un peso igual o superior a 4000 g con independencia de la edad de la gestación

- Defecto congénito: Toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural funcional o molecular presente al nacer (aunque pueda manifestarse más tarde), externa o interna familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple. Distinguiremos tres tipos fundamentales: anomalías cromosómicas, enfermedades hereditarias mendelianas y malformaciones.

### **3.3. INSTRUMENTOS Y METODO**

#### **3.3.1 MEDICION DE LA LONGITUD CERVICAL**

Todos los exploradores fueron miembros de la Unidad de obstetricia del Instituto Valenciano de Infertilidad con experiencia demostrada. Los ecógrafos utilizados fueron Voluson Expert 730 y Voluson E8 (General Electric, Madrid, España).

Técnica:

La ecografía se realizó con el transductor vaginal y la vejiga depleccionada ya que una sobre distensión vesical puede comprimir y alargar de forma artificial la longitud del cérvix.

La paciente permaneció en la camilla de exploración en decúbito supino con las rodillas flexionadas sobre las caderas. La sonda se cubrió con una funda apropiada. Se colocó gel entre la sonda y la funda así como en la superficie de ésta. La sonda se introduce hasta el fondo de saco vaginal anterior, y sin presionar obtener un corte sagital medio del cérvix así como del segmento uterino inferior, identificando el orificio cervical interno, orificio cervical externo, canal endocervical y mucosa endocervical según criterios de la Fetal Medicine Foundation (To et al, 2000).

Cada exploración tuvo una duración mínima de tres minutos para identificar los posibles cambios cervicales, y al menos una exploración se realizó bajo estrés (con pujo materno sostenido varios segundos, aplicando presión sobre fondo uterino durante diez segundos o durante una contracción uterina) para poder identificar los cambios cervicales en estas circunstancias.

Para lograr una buena medición y obtener una menor variación interobservador se siguieron los criterios descritos por Burger (Burguer 1997):

- Buscar el plano que muestre la forma triangular del orificio cervical interno.
- Ver la longitud total del canal cervical.
- Simetría del orificio cervical externo.
- Igual distancia del canal endocervical al margen anterior y posterior del cérvix.

La longitud cervical se definió como la distancia entre el orificio cervical externo (OCE) y orificio cervical interno (OCI), independiente de la presencia o no de embudo. Esta se determinó congelando la imagen en pantalla durante 3 veces por separado. Se tomó en cuenta para el análisis la imagen en la cual la longitud fue más corta. Cuando el canal cervical fue curvo la distancia se midió en línea recta.

El embudo se definió como una dilatación de la porción superior del canal endocervical. La longitud del embudo es la distancia entre el OCI y el vértice de éste. La amplitud del embudo es la dilatación del OCI.

### **3.3.2 METODOS ESTADISTICOS**

La información recogida de cada paciente se introdujo en una base ACCES que incluyen datos de filiación, características epidemiológicas, historia clínica gineco-obstetrica, características antropométricas así como los datos referentes a la gestación actual, complicaciones materno-fetales, parto y recién

nacido, parámetros ecográficos y bioquímicos de sangre de la primera visita y de los controles realizados.

Para contrastar la hipótesis de normalidad de las distribuciones muestrales de las variables, se ha utilizado la prueba de Kolmogorov-Smirnov, con la corrección de Lilliefors para la determinación del grado de significación.

Cuando la variable se ajustó a la distribución normal, las medidas de tendencia central y de dispersión se expresaron en forma de media aritmética y desviación típica.

En las comparaciones de medias realizadas los resultados se expresaron con la estimación del intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de las medias de la población.

Los procedimientos empleados para evaluar cuantitativamente la eficacia de la longitud cervical como variable predictiva del parto pretérmino fueron la medición de la sensibilidad, especificidad, índice de verosimilitud (likelihood ratio) positivo y negativo y valores predictivos positivo y negativo.

Para evaluar la capacidad de la longitud cervical y demás variables para la predicción del parto pretérmino para todos los posibles puntos de corte se empleó las curvas de rendimiento diagnóstico (curvas ROC). Para obtener la curva ROC, se calcula la sensibilidad y especificidad para cada uno de los diferentes valores observados en nuestros datos y se representan en una gráfica con la sensibilidad en el eje de las Y, y 1-especificidad en el eje de las X. Para evaluar de manera global la capacidad de discriminación diagnóstica de la longitud cervical se calcula el área del polígono que queda debajo de la curva ROC (área bajo la curva).

Para los contrastes de hipótesis se utilizaron las siguientes pruebas:

- Prueba de Chi-cuadrado, para comparar variables categóricas. Se aplicó la prueba exacta de Fisher cuando fue necesario.
- Prueba t de Student para comparar variables continuas normales en dos muestras independientes. El supuesto de igualdad de varianzas se verificó mediante la prueba de Levene. Si las varianzas no fueron homogéneas, se aplicó la solución aproximada utilizando el n° de grados de libertad corregidos. Las diferencias de las medias se expresaron con el intervalo de confianza del 95%.
- Análisis de la varianza de una vía (ANOVA) para comparar variables continuas normales en más de dos muestras independientes. El supuesto de homogeneidad de la varianza, se verificó con la prueba de Levene. Para estimar las diferencias de las medias entre grupo dos a dos se han utilizado los contrastes post hoc (test de Bonferroni), expresándose los resultados como intervalo de confianza al 95% de la diferencia de las medias.
- Para analizar el grado de asociación lineal entre variables continuas cuando se cumple el supuesto de normalidad, se utilizó el coeficiente de correlación lineal de Pearson.
- Para analizar la importancia de distintas variables en la predicción de parto pretérmino se realizó un análisis de regresión logística multivariante con efectos aleatorios entre visitas. En este análisis se tuvo en cuenta todas las medidas de la longitud cervical tomadas para cada paciente a lo largo de la gestación.

Para decidir sobre la inclusión o exclusión de una variable en el modelo se tuvieron en cuenta: el valor del coeficiente de correlación de Pearson de la matriz de correlaciones de las variables del modelo; el grado de colinealidad en una variable con otras variables del modelo, expresado por la Tolerancia; la significación estadística del parámetro de la regresión, estimada con la prueba t; el peso de la variable en la ecuación indicado por el coeficiente B; además de criterios clínicos o bibliográficos acerca del interés de un parámetro en la predicción del valor de otro parámetro.

- A partir de este análisis, construimos nuevos modelos de riesgo para parto pretérmino mediante regresión logística multivariante con las técnicas de selección paso a paso, incluyendo en el modelo la longitud cervical medida durante las semanas 19 a 22 y las demás variables con significación en el análisis univariante. Se determinó una ecuación en la que conocidos los valores de los diferentes factores de riesgo se pueda evaluar la probabilidad de aparición del parto pretérmino. Posteriormente lo representamos mediante tablas de riesgo.

Para evaluar el ajuste del modelo de regresión logística lo consideramos como “valoración de prueba diagnóstica”, clasificando a todos los individuos de la muestra según la concordancia de los valores observados con los predichos o estimados por el modelo, de forma similar a como se evalúan las pruebas diagnósticas. Calculamos la sensibilidad, la especificidad y el valor global de clasificación del modelo consideramos como punto de corte al valor de 0.5. Posteriormente calculamos el área bajo la curva ROC como poder de discriminación del modelo. Una segunda opción empleada para evaluar el ajuste del modelo construido fue a través del test de Hosmer-Lemeshow (muy recomendable cuando se incluyen en el modelo al menos una variable cuantitativa). El test consiste en establecer los deciles de riesgo o probabilidad predicha por el modelo de presentar el evento, y en cada una de estas diez categorías se comparan los valores observados y los predichos, tanto para los que tienen el resultado explorado como para los que no lo tienen. Si hay una elevada coincidencia entre observados y

esperados (un buen ajuste), el test Chi cuadrado que contrastará ambas distribuciones (con 8 grados de libertad) no mostrará significación estadística.

Todos los procedimientos estadísticos se han realizado utilizando la aplicación SPSS en un ordenador PC (SPSS 15, SPSS Inc, Chicago, USA). El error alfa fue en todos los casos del 5%.



## **4.- RESULTADOS**



## 4.1.ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA LONGITUD CERVICAL DURANTE LA GESTACION

### 4.1.1.GESTACIONES UNICAS.

Se incluyeron 2008 gestaciones procedentes de 1852 pacientes. De ellas hubo 1572 gestaciones únicas (procedentes de 1432 pacientes) y 436 gestaciones gemelares (procedentes de 420 pacientes).

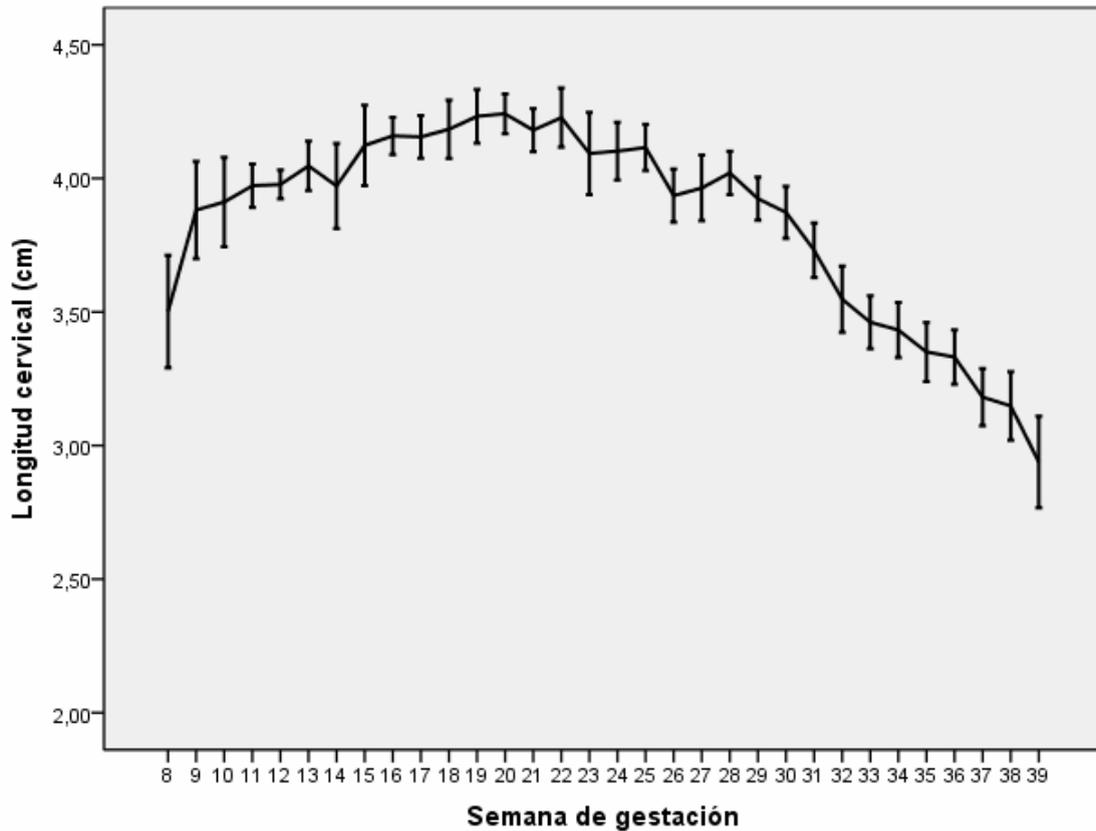
Las 1572 gestaciones únicas incluidas en el estudio, generaron un total de 7556 mediciones validas de la longitud cervical bajo control ecográfico, lo que determinó una media de  $3,5 \pm 2,3$  mediciones cervicales por cada gestación.

La **Tabla 1** muestra los valores medios de la longitud cervical con su intervalo de confianza al 95% en función de la semana de gestación. Se observa como la longitud cervical en gestaciones únicas aumenta desde el inicio (semana 5) hasta aproximadamente la semana 20, produciéndose posteriormente un descenso progresivo, más marcado a partir de la semana 28, hasta alcanzar los valores más bajos al final de la gestación. ( $p < 0.001$ , ANOVA entre semanas de gestación).

**Tabla 1. Longitud cervical (cm) en función de la semana de gestación en embarazos únicos (n=7556 mediciones)**

Smana de gestación	N	Media	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
5	7	3,2000	2,7751	3,6249
6	10	3,5780	3,0910	4,0650
7	11	3,7418	3,3662	4,1174
8	25	3,5016	3,2910	3,7122
9	37	3,8816	3,6998	4,0635
10	38	3,9116	3,7440	4,0791
11	123	3,9724	3,8913	4,0536
12	352	3,9772	3,9230	4,0315
13	150	4,0469	3,9542	4,1395
14	46	3,9715	3,8118	4,1312
15	86	4,1234	3,9732	4,2736
16	322	4,1589	4,0891	4,2287
17	323	4,1553	4,0755	4,2351
18	201	4,1837	4,0743	4,2931
19	223	4,2324	4,1317	4,3331
20	445	4,2416	4,1668	4,3163
21	404	4,1806	4,0997	4,2615
22	212	4,2274	4,1164	4,3384
23	139	4,0934	3,9395	4,2473
24	221	4,1020	3,9939	4,2101
25	312	4,1159	4,0292	4,2026
26	242	3,9355	3,8356	4,0353
27	204	3,9640	3,8412	4,0868
28	372	4,0204	3,9394	4,1014
29	406	3,9242	3,8436	4,0048
30	314	3,8728	3,7749	3,9706
31	263	3,7308	3,6289	3,8328
32	223	3,5478	3,4236	3,6721
33	289	3,4614	3,3623	3,5605
34	300	3,4323	3,3295	3,5352
35	283	3,3503	3,2395	3,4611
36	316	3,3313	3,2293	3,4333
37	305	3,1811	3,0742	3,2881
38	207	3,1485	3,0202	3,2768
39	111	2,9384	2,7666	3,1101
40	33	3,2458	2,9892	3,5023
41	1	2,2166	-	-

La **Figura 5** muestra de forma gráfica la variación de la longitud cervical en gestaciones únicas a lo largo del embarazo, a partir de la semana 5 hasta la 39. No se incluyen los 34 registros de las semanas 40 y 41 de gestación.



**Figura 5. Variación de la longitud cervical en función de la semana de gestación en gestaciones únicas.**

Datos expresados como media (puntos) e intervalo de confianza 95% (barras).  
 $P < 0.001$  ANOVA (variación longitud cervical durante gestación).

#### 4.1.2. GESTACIONES GEMELARES.

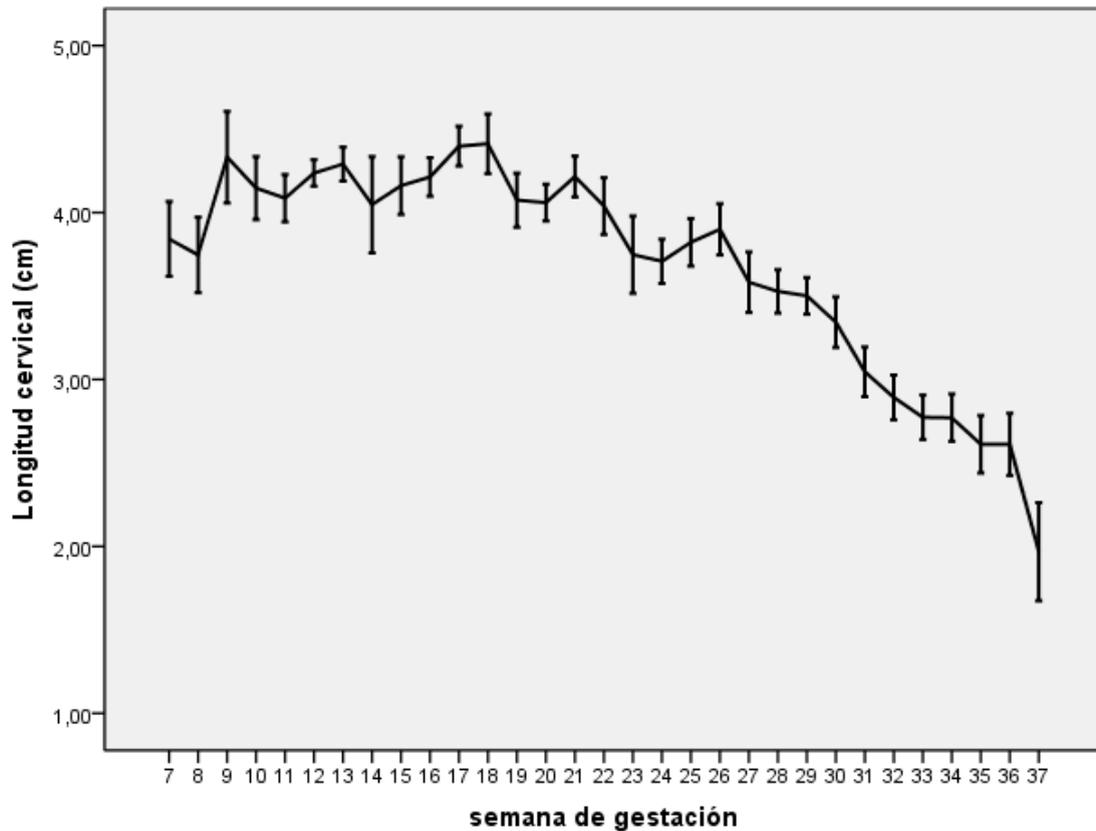
Las 436 gestaciones gemelares incluidas en el estudio, generaron un total de 4213 mediciones validas de la longitud cervical bajo control ecográfico, lo que determinó una media de  $6,9\pm 4,9$  mediciones cervicales por cada gestación.

La **Tabla 2** muestra los valores medios de la longitud cervical con su intervalo de confianza al 95% en función de la semana de gestación. Se observa como la longitud cervical aumenta ligeramente conforme avanza la gestación desde el inicio (semana 7) hasta aproximadamente la semana 18, produciéndose posteriormente un descenso progresivo más marcado a partir de la semana 26, hasta alcanzar los valores más bajos al final de la gestación ( $p < 0.001$ , ANOVA entre semanas de gestación).

**Tabla 2. Longitud cervical (cm) en función de semana de gestación, en embarazos gemelares (n=4213 mediciones)**

Semana de gestación	N	Media	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
7	9	3,8422	3,6180	4,0665
8	12	3,7458	3,5195	3,9722
9	26	4,3315	4,0576	4,6055
10	40	4,1470	3,9579	4,3361
11	72	4,0857	3,9439	4,2275
12	248	4,2370	4,1574	4,3166
13	118	4,2907	4,1891	4,3923
14	24	4,0471	3,7583	4,3359
15	52	4,1615	3,9884	4,3347
16	171	4,2128	4,0974	4,3282
17	182	4,3979	4,2783	4,5174
18	103	4,4119	4,2334	4,5905
19	136	4,0742	3,9120	4,2364
20	248	4,0596	3,9489	4,1703
21	247	4,2157	4,0930	4,3383
22	148	4,0389	3,8682	4,2095
23	82	3,7473	3,5157	3,9789
24	133	3,7081	3,5755	3,8407
25	183	3,8219	3,6793	3,9645
26	158	3,8993	3,7456	4,0530
27	132	3,5830	3,4018	3,7642
28	212	3,5277	3,3980	3,6574
29	257	3,5008	3,3913	3,6104
30	188	3,3432	3,1922	3,4942
31	167	3,0459	2,8968	3,1950
32	198	2,8922	2,7579	3,0266
33	203	2,7732	2,6395	2,9068
34	170	2,7708	2,6289	2,9127
35	159	2,6120	2,4399	2,7842
36	97	2,6112	2,4248	2,7977
37	29	1,9679	1,6742	2,2617
38	7	2,9400	2,3635	3,5165
39	2	3,3200	3,3200	3,3200

La **Figura 6** muestra de forma gráfica la variación de la longitud cervical en gestaciones gemelares desde la semana 7 a la 37.



**Figura 6. Variación de la longitud cervical en función de la semana de gestación en gestaciones gemelares.**

Datos expresados como media (puntos) e intervalo de confianza al 95% (barras).  
 $P < 0.001$  ANOVA (variación longitud cervical durante gestación).

#### 4.1.3. DIFERENCIAS DE LONGITUD CERVICAL ENTRE GESTACIONES UNICAS Y GEMELARES.

Al comparar como se comporta la longitud cervical en los distintos tipos de gestación, podemos observar como durante el primer trimestre la longitud cervical es mayor en gestaciones gemelares respecto a únicas, invirtiéndose la situación durante el segundo y tercer trimestre (**Tabla 3**).

De este modo, observamos como ya a partir de la semana 9 las gestaciones gemelares presentan mayor longitud cervical de forma significativa que las gestaciones únicas ( $3,88 \pm 0,54$  cm vs  $4,33 \pm 0,67$  cm;  $p=0.005$ ). Esta mayor longitud cervical de gestaciones gemelares se mantiene con significación estadística durante las semanas 10, 12, 13, 17 y 18.

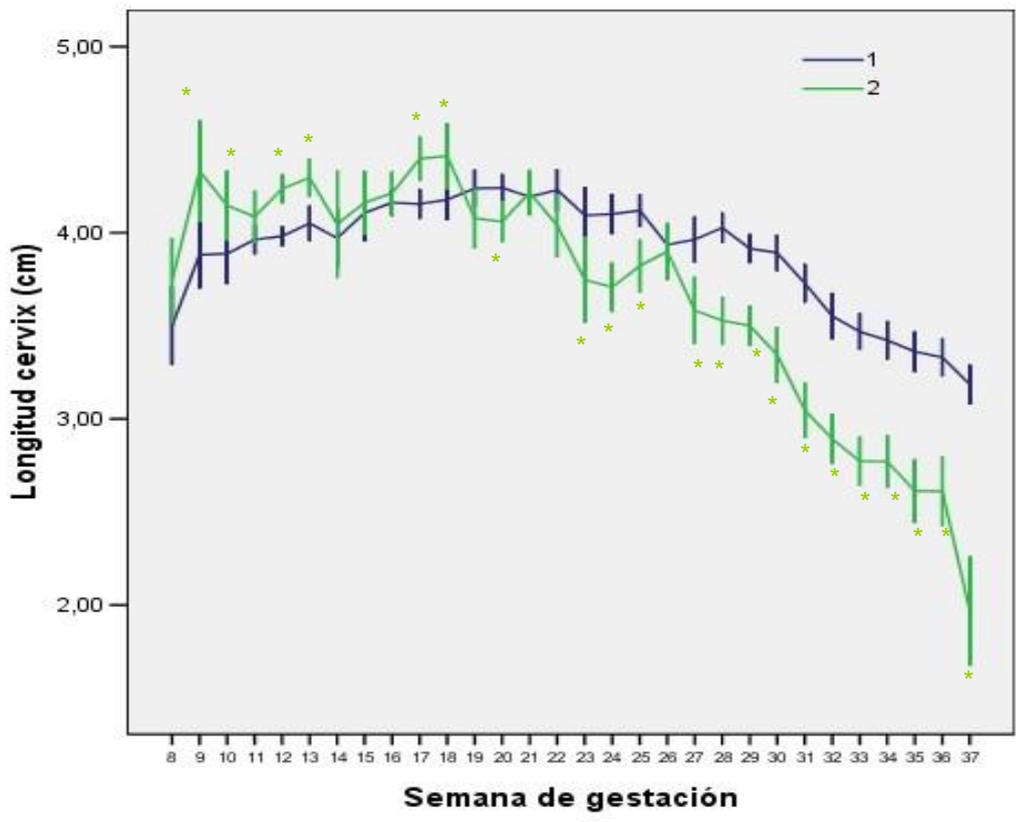
A partir de la semana 19 de gestación, se observa como se invierte este fenómeno, de forma que las gestaciones gemelares presentan una menor longitud cervical. Desde la semana 20 se comienza a encontrar significación estadística en la media de longitud cervical entre gestaciones únicas y gemelares ( $4,24 \pm 0,80$  cm vs  $4,06 \pm 0,88$  cm). Esta significación se mantiene durante las semanas 23, 24, 25 y a partir de la semana 27 de forma ininterrumpida hasta el final de la gestación.

La **Figura 7** nos muestra de forma gráfica la comparación por semanas de gestación de la longitud cervical entre gestaciones únicas y gemelares. Se puede observar el punto de inflexión situado en el inicio del segundo trimestre, donde la longitud cervical pasa a ser menor en gestaciones gemelares, al experimentar éstas un descenso más brusco a partir del segundo trimestre.

**Tabla 3. Comparación longitud cervical entre gestaciones únicas y gemelares agrupado por semana de gestación**

Semana gestación	Gestación única (N=7505)	Gestación gemelar (N=4213)	p
7	3,74±0,55 (11)	3,84±0,29 (9)	0,633
8	3,50±0,51 (25)	3,75±0,35 (12)	0,146
9	3,88±0,54 (37)	4,33±0,67 (26)	<b>0,005</b>
10	3,91±0,49 (38)	4,15±0,59 (40)	<b>0,041</b>
11	3,97±0,44 (123)	4,09±0,60 (72)	0,107
12	3,97±0,51 (352)	4,24±0,63 (248)	<b>0,001</b>
13	4,05±0,57 (150)	4,29±0,56 (118)	<b>0,001</b>
14	3,97±0,53 (46)	4,05±0,68 (24)	0,613
15	4,12±0,70 (86)	4,16±0,62 (52)	0,648
16	4,15±0,63 (322)	4,21±0,76 (171)	0,434
17	4,15±0,73 (323)	4,40±0,81 (182)	<b>0,001</b>
18	4,18±0,79 (201)	4,41±0,91 (103)	<b>0,022</b>
19	4,23±0,76 (223)	4,07±0,95 (136)	0,081
20	4,24±0,80 (445)	4,06±0,88 (248)	<b>0,006</b>
21	4,18±0,81 (404)	4,22±0,97 (247)	0,757
22	4,22±0,82 (212)	4,04±1,05 (148)	0,056
23	4,09±0,91 (139)	3,75±1,05 (82)	<b>0,011</b>
24	4,10±0,81 (221)	3,71±0,77 (133)	<b>0,001</b>
25	4,12±0,78 (312)	3,82±0,97 (183)	<b>0,001</b>
26	3,93±0,79 (242)	3,90±0,97 (158)	0,684
27	3,96±0,89 (204)	3,58±1,05 (132)	<b>0,001</b>
28	4,02±0,79 (372)	3,53±0,95 (212)	<b>0,001</b>
29	3,92±0,80 (406)	3,50±0,89 (257)	<b>0,001</b>
30	3,87±0,87 (314)	3,34±1,05 (188)	<b>0,001</b>
31	3,73±0,84 (263)	3,05±0,97(167)	<b>0,001</b>
32	3,55±0,94 (223)	2,89± 0,95 (198)	<b>0,011</b>
33	3,47±0,84 (289)	2,77±0,96 (203)	<b>0,001</b>
34	3,42±0,90 (300)	2,77±0,93 (170)	<b>0,001</b>
35	3,35±0,93 (283)	2,61±1,09 (159)	<b>0,001</b>
36	3,33±0,91 (316)	2,61±0,92 (97)	<b>0,001</b>
37	3,18±0,94 (305)	1,97±0,77 (29)	<b>0,001</b>
38	3,14±0,94 (207)	2,94±0,62 (7)	0,557
39	2,94±0,92 (111)	3,32±0,01 (2)	0,567

Datos expresados como media ± desviación estándar (número total de mediciones)



**Figura 7. Comparativa de la longitud cervical en función de la semana de gestación entre embarazos únicos y gemelares.**

Datos expresados como media (puntos) e intervalo de confianza al 95% (barras).

\*P<0.05 en comparativa entre grupos por semana de gestación.

Al comparar como se comporta la longitud cervical en los distintos tipos de gestación, por intervalo de semanas de gestación vemos este mismo efecto magnificado (**Tabla 4**).

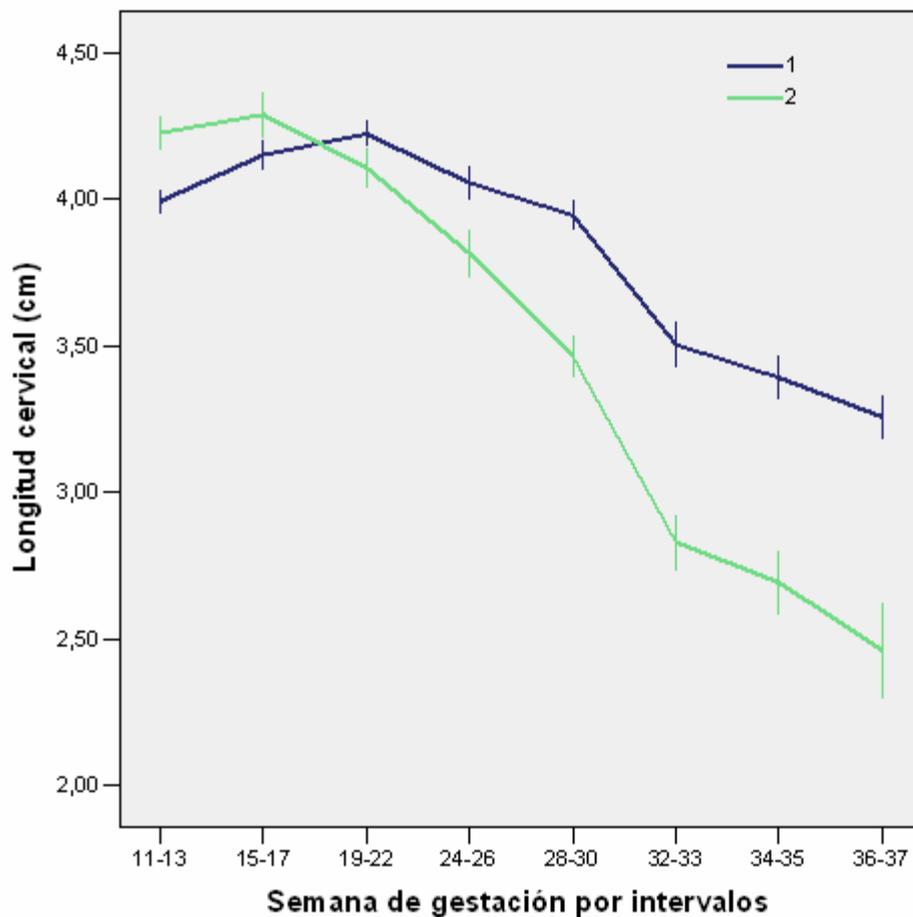
De este modo, observamos como las gestaciones gemelares presentan mayor longitud cervical de forma significativa hasta el intervalo de semanas 19 a 22. A partir del intervalo de las semanas 24 a 26, se observa como se invierte este fenómeno, de forma que las gestaciones gemelares presentan una menor longitud cervical. Esta significación se mantiene hasta el final de la gestación (intervalo 36-37).

**Tabla 4. Comparación de la longitud cervical entre gestaciones únicas y gemelares agrupado por intervalos de semana de gestación**

<b>Semanas gestación</b>	<b>Únicas (7556)</b>	<b>Gemelares (4213)</b>	<b>p</b>
11-13	3,99±0,51 (625)	4,22±0,61 (438)	<b>0,001</b>
15-17	4,15±0,68 (731)	4,28±0,77 (405)	<b>0,038</b>
19-22	4,22±0,80 (1284)	4,10±0,96 (779)	<b>0,003</b>
24-26	4,05±0,79 (755)	3,81±0,92 (474)	<b>0,001</b>
28-30	3,94±0,82 (1092)	3,46±0,96 (657)	<b>0,001</b>
32-33	3,50±0,88 (512)	2,83±0,96 (401)	<b>0,001</b>
34-35	3,39±0,92 (583)	2,69±1,02 (329)	<b>0,001</b>
36-37	3,25±0,93 (621)	2,46±0,92 (126)	<b>0,001</b>
38-40	3,09±0,91 (351)	3,02±0,56 (9)	0,423

Datos expresados como media ± desviación estándar y (número total de mediciones).

La **Figura 8** nos muestra de forma gráfica la comparación por intervalos de semanas de gestación de la longitud cervical entre gestaciones únicas y gemelares. Se puede observar el punto de inflexión que se encuentra en el intervalo 19-22 semanas de gestación.



**Figura 8. Comparativa entre embarazos únicos y gemelares de la longitud cervical en función de los intervalos de semanas de gestación.**

Datos expresados como media (puntos) e intervalo de confianza al 95% (barras).

\* $P < 0.05$  en comparativa entre grupos en todos los intervalos de semana de gestación.

#### 4.1.4. INFLUENCIA DEL TIPO DE CONCEPCION.

##### 4.1.4.1. REPRODUCCION ASISTIDA VS CONCEPCION NATURAL.

###### 4.1.4.1.1. GESTACIONES UNICAS

En relación a la forma de concepción, cabe señalar que entre las gestaciones únicas, en el 62% (n= 972) de las gestaciones se emplearon técnicas de reproducción asistida, mientras que en el 38% (n= 600) la gestación fue espontánea.

En las gestaciones en las que se emplearon técnicas de reproducción asistida (TRA), se empleó FIV-ICSI en el 52% de gestantes (n= 503), donación de óvulos en el 34% de gestantes (n= 330) e IAH-IAD-CP en el 14% de gestantes (n=139).

La **Tabla 5** muestra los valores de longitud cervical en función del tipo de concepción (natural o asistida) por cada semana de gestación. No se encontraron diferencias significativas en la longitud cervical entre gestaciones conseguidas de forma natural y aquellas en las que se emplearon TRA, salvo en la semana 34 ( $3,56 \pm 0,87$  cm vs  $3,32 \pm 0,91$  cm ;  $p= 0,033$ ) y 35 ( $3,50 \pm 0,86$  cm vs  $3,21 \pm 0,98$  cm;  $p= 0,030$ ).

Cuando analizamos los valores de longitud cervical agrupados por intervalos de semana de gestación sigue sin observarse significación estadística excepto en el intervalo que engloba la semana 34 y 35 de gestacion (**Tabla 6**).

Tabla 5. Comparación de la longitud cervical (cm) en función de tipo de concepción en gestaciones únicas agrupado por semanas de gestación

Semana gestación	Natural (n=3080)	n	Asistida (n=4476)	n	p
5	3,15 ± 0,48	6	3,50	1	0,245
6	3,46 ± 0,69	8	4,01 ± 0,54	2	0,142
7	3,93 ± 0,30	7	3,39 ± 0,77	4	0,128
8	3,66 ± 0,44	19	2,97 ± 0,30	6	0,128
9	4,00 ± 0,56	22	3,69 ± 0,48	15	0,092
10	3,83 ± 0,52	19	3,99 ± 0,44	19	0,350
11	3,98 ± 0,49	38	3,95 ± 0,42	85	0,892
12	3,98 ± 0,51	137	3,98 ± 0,51	215	0,936
13	3,98 ± 0,48	62	4,11 ± 0,63	88	0,267
14	4,11 ± 0,60	16	3,91 ± 0,49	30	0,180
15	4,21 ± 0,88	32	4,02 ± 0,55	54	0,312
16	4,15 ± 0,73	124	4,15 ± 0,56	198	0,894
17	4,13 ± 0,71	120	4,16 ± 0,74	203	0,740
18	4,18 ± 0,89	96	4,20 ± 0,69	105	0,956
19	4,31 ± 0,83	73	4,18 ± 0,71	150	0,263
20	4,14 ± 0,85	151	4,29 ± 0,77	294	0,058
21	4,19 ± 0,70	147	4,14 ± 0,84	257	0,739
22	4,21 ± 0,80	97	4,25 ± 0,86	115	0,758
23	4,11 ± 0,77	58	4,08 ± 1,08	81	0,779
24	4,05 ± 0,71	105	4,15 ± 0,88	116	0,331
25	4,15 ± 0,75	111	4,09 ± 0,80	201	0,632
26	3,97 ± 0,77	103	3,92 ± 0,78	139	0,481
27	4,01 ± 0,89	82	3,94 ± 0,89	122	0,538
28	3,93 ± 0,82	151	4,08 ± 0,75	221	0,066
29	3,86 ± 0,77	150	3,95 ± 0,82	256	0,294
30	3,87 ± 0,90	123	3,85 ± 0,82	191	0,756
31	3,78 ± 0,74	107	3,67 ± 0,91	156	0,426
32	3,59 ± 0,85	102	3,50 ± 1,02	121	0,512
33	3,47 ± 0,77	131	3,43 ± 0,89	158	0,934
34	3,56 ± 0,87	120	3,32 ± 0,91	180	<b>0,033</b>
35	3,47 ± 0,86	133	3,21 ± 0,98	150	<b>0,030</b>
36	3,27 ± 0,96	136	3,37 ± 0,89	180	0,263
37	3,23 ± 0,95	136	3,12 ± 0,92	169	0,436
38	3,15 ± 0,97	100	3,13 ± 0,92	107	0,914
39	2,99 ± 0,83	44	2,95 ± 0,97	67	0,596
40	3,24 ± 0,75	13	3,24 ± 0,72	20	0,932
41	2,21	1	-	-	-

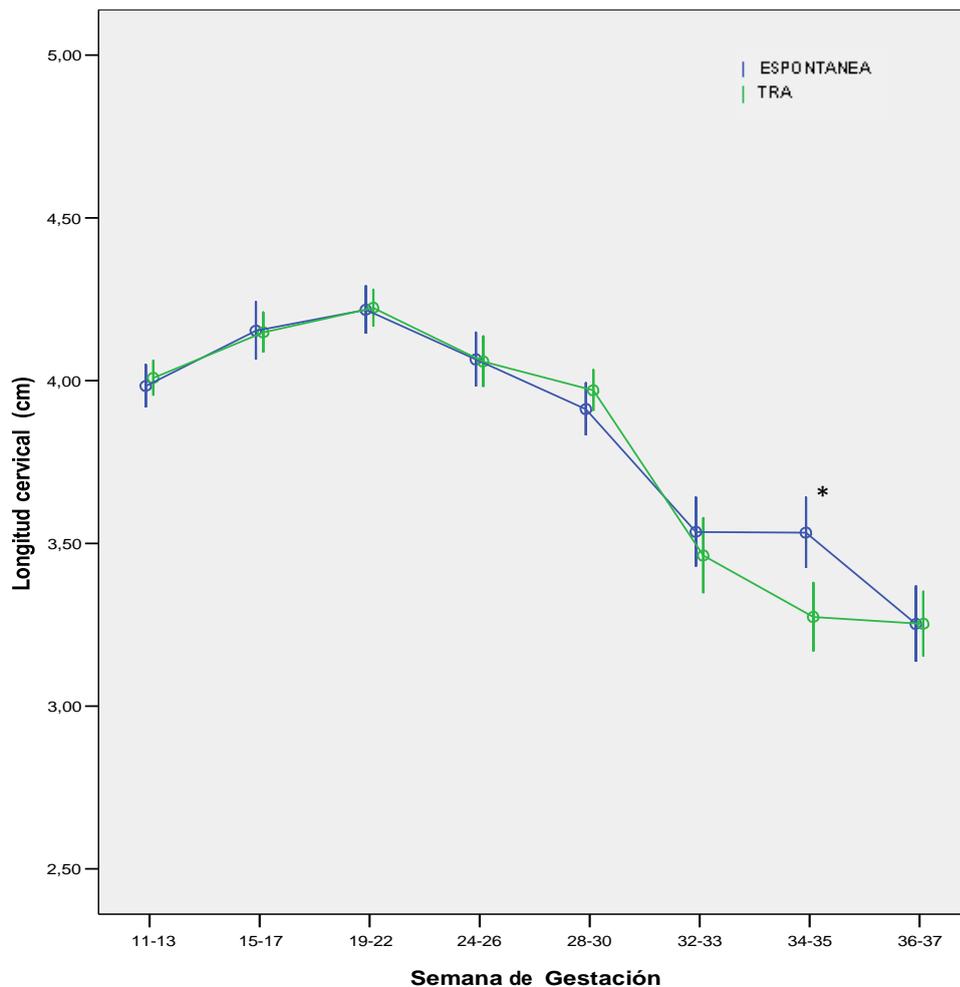
Datos expresados como media ± desviación estándar; n = número de mediciones

**Tabla 6. Comparación de la longitud cervical (cm) en función de tipo de concepción en gestaciones únicas agrupado por intervalos de semana de gestación.**

<b>Semana gestación</b>	<b>Natural</b> (2481)	<b>Asistida</b> (3741)	<b>p</b>
11-13	3,98±0,50(237)	4,00±0,52(388)	0,835
15-17	4,15±0,74(276)	4,14±0,65(455)	0,912
19-22	4,21±0,79(468)	4,22±0,80(816)	0,842
24-26	4,06±0,74(319)	4,05±0,82(456)	0,862
28-30	3,91±0,83 (423)	3,97±0,80(668)	0,785
32-33	3,53±0,80(233)	3,46±0,94(279)	0,624
34-35	3,53±0,87(253)	3,27±0,97(330)	<b>0,001</b>
36-37	3,25±0,95(272)	3,25±0,91(349)	0,915

Datos expresados como media ± desviación estándar (número total de mediciones);

En la **Figura 9** se observa gráficamente la escasa influencia que ejerce la forma de concepción en la longitud cervical en gestaciones únicas hasta el final de la gestación, salvo en las semanas 34 y 35 donde se observa una menor longitud en las gestaciones conseguidas mediante TRA.



**Figura 9. Comparativa de longitud cervical por intervalo de semanas de gestación en embarazos únicos en función del tipo de concepción (natural vs asistida).**

Datos expresados como media (puntos) e intervalo de confianza al 95% (barras).

\*  $p < 0.05$  en comparativa entre grupos por intervalos de semana de gestación.

#### 4.1.4.1.2. GESTACIONES GEMELARES

La mayoría de las gestaciones gemelares incluidas en el estudio se consiguieron mediante técnicas de reproducción asistida (97%) (n=423), y sólo el 3% (n=13) fueron naturales.

La distribución de las técnicas de reproducción asistida fue: FIV-ICSI en el 53 % de gestantes (n= 232), donación de óvulos en el 35 % de gestantes (n= 153) e IAH-IAD-CP en el 9% de gestantes (n=38).

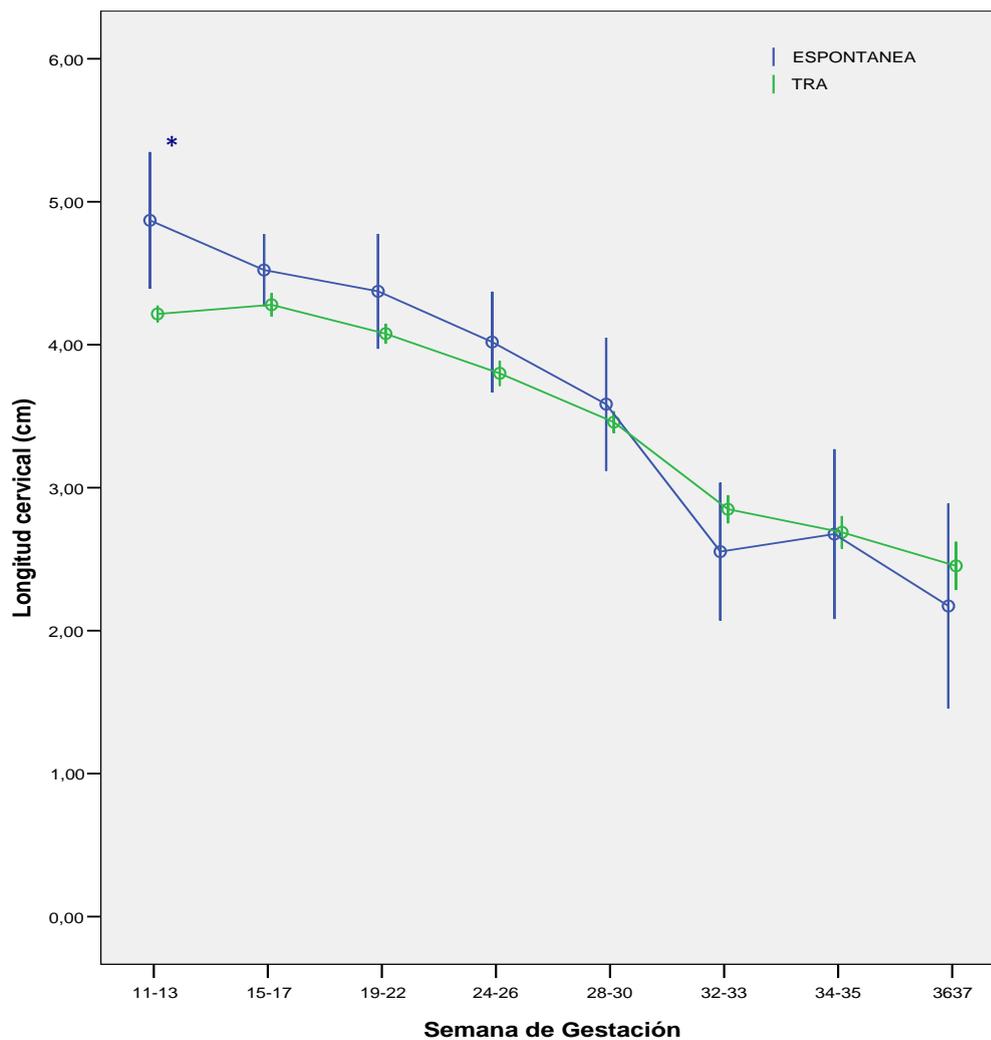
La **Tabla 7** muestra los valores de longitud cervical en función del tipo de concepción por intervalos de semana de gestación. Se observa que las gestaciones gemelares conseguidas mediante técnicas de reproducción asistida presentan menor longitud cervical a las 11-13semanas( $4,21\pm 0,61$  vs  $4,87\pm 0,57$ ;  $p=0.003$ ). Esta menor longitud cervical de las gestaciones mediante TRA se mantiene hasta el intervalo 28-30, aunque sin alcanzar significación estadística. A partir de dicho intervalo, esta tendencia se invierte, y la longitud cervical de las gestaciones gemelares naturales es menor que la de las gestaciones conseguidas mediante TRA aunque esta tendencia tampoco alcanza significación estadística.

**Tabla 7. Comparación de la longitud cervical (cm) en función de tipo de concepción en gestaciones gemelares agrupado por intervalos de semana de gestación.**

<b>Semana gestación</b>	<b>Natural (154)</b>	<b>n</b>	<b>Asistida (3455)</b>	<b>n</b>	<b>p</b>
11-13	4,87 ± 0,57	8	4,21 ± 0,61	430	<b>0,003</b>
15-17	4,52 ± 0,58	23	4,27 ± 0,79	382	0,138
19-22	4,37 ± 1,03	28	4,07 ± 0,95	751	0,136
24-26	4,01 ± 0,83	24	3,79 ± 0,93	450	0,271
28-30	3,58 ± 1,04	22	3,45 ± 0,96	635	0,553
32-33	2,55 ± 1,01	19	2,84 ± 0,96	382	0,196
34-35	2,67 ± 1,33	22	2,68 ± 0,98	307	0,930
36-37	2,17 ± 0,85	8	2,45 ± 0,91	118	0,363

Datos expresados como media ± desviación estándar; n= número total de mediciones.

La **Figura 10** muestra gráficamente la variabilidad observada en la evolución de la longitud cervical durante el embarazo según la forma de concepción.



**Figura 10. Comparativa de la longitud cervical por intervalos de semanas de gestación en embarazos gemelares en función del tipo de concepción (natural vs asistida).**

Datos expresados como media (puntos) e intervalo de confianza al 95% (barras).

\*  $p < 0.05$  en comparativa entre grupos por intervalos de semana de gestación.

#### 4.1.4.2. DIFERENCIAS SEGÚN LOS TIPOS DE TÉCNICA EMPLEADA DE REPRODUCCION ASISTIDA.

##### 4.1.4.2.1. GESTACIONES UNICAS.

La **Tabla 8** muestra la comparativa por intervalos de semana de gestación de la longitud cervical entre las gestaciones agrupadas según el tipo de TRA empleada.

Al comparar la medida de longitud cervical entre las gestaciones naturales y el método de TRA asistida empleado, no se observan diferencias en ningún intervalo de gestación, excepto en el intervalo de las semanas 34-35 ( $p=0,024$ ). El Test t de Dunnett no fue significativo en la comparación de natural con cada grupo de reproducción asistida en ningún intervalo de gestación.

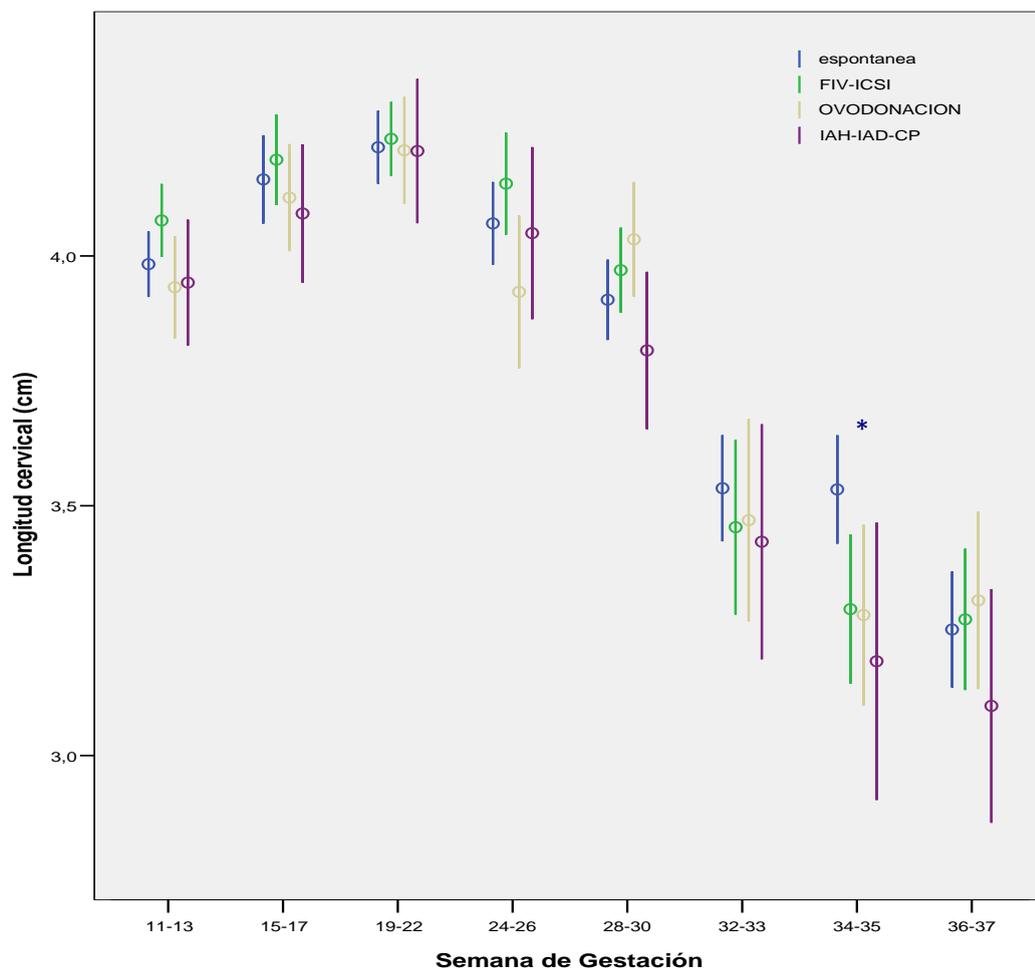
**Tabla 8. Comparación de la longitud cervical (cm) en función de la técnica de TRA empleada en gestaciones únicas agrupado por intervalos de semana de gestación.**

Semana gestación	Natural (2481)	FIV-ICSI (1856)	Ovodonación (1303)	IAH-IAD-CP (582)	p
11-13	3,98±0,50(237)	4,07±0,51(198)	3,93±,55(128)	3,94±,49(62)	0,155
15-17	4,15±0,74(276)	4,19±0,66(218)	4,11±,65(160)	4,08±,61(77)	0,638
19-22	4,21±0,79(468)	4,23±0,75(422)	4,21±,87(282)	4,21±,77(112)	0,929
24-26	4,06±0,74(319)	4,14±0,76(220)	3,92±,93(165)	4,04±,72(71)	0,088
28-30	3,91±0,83(423)	3,97±0,77(330)	4,03±,86(237)	3,81±,79(101)	0,060
32-33	3,53±0,80(233)	3,45±1,00(134)	3,47±,92(93)	3,42±,83(52)	0,874
34-35	3,53±0,87(253)	3,29±0,95(164)	3,28±,94(120)	3,18±,93(46)	<b>0,024</b>
36-37	3,25±0,95(272)	3,27±0,91(170)	3,31±,91(118)	3,09±,91(61)	0,460

Datos expresados como media ± desviación estándar (número total de mediciones).

p= nivel de significación en la comparación entre grupos (ANOVA)

En la **Figura 11** se observa la representación gráfica de estos resultados.



**Figura 11. Comparativa de la longitud cervical por semanas de gestación en embarazos únicos en función de la TRA empleada.**

Datos expresados como media (puntos) e intervalo de confianza al 95% (barras).

\*  $p < 0.05$  en comparativa entre grupos (ANOVA)

#### 4.1.4.2.2. GESTACIONES GEMELARES

La **Tabla 9** muestra la comparativa por intervalos de semana de gestación de la longitud cervical entre las gestaciones gemelares agrupadas según el método empleado de reproducción. En la comparación de la longitud cervical en función de la técnica empleada sí que se observan diferencias significativas entre los grupos durante los intervalos 11-13, 15-17, 19-22 y 34-36.

Cuando comparamos la longitud cervical de las gestaciones entre las distintas formas de concepción, observamos como las gestaciones conseguidas mediante inseminación artificial presentan valores superiores de longitud cervical que las gestaciones conseguidas mediante FIV-ICSI y ovodonación. Aunque esta diferencia se mantiene a lo largo de la gestación, sólo se observan diferencias significativas al final de la gestación (intervalo 34-35) con las gestaciones mediante inseminación artificial, no alcanzando significación en ningún intervalo en la comparativa con la ovodonación.

No hubo diferencias significativas a lo largo de la gestación entre gestaciones naturales y las obtenidas mediante inseminación artificial (IAH-IAD-CP), pero sí entre natural y FIV-ICSI y natural con Ovodonación en el intervalo de semana 11-13 de gestación (test de Dunnett).

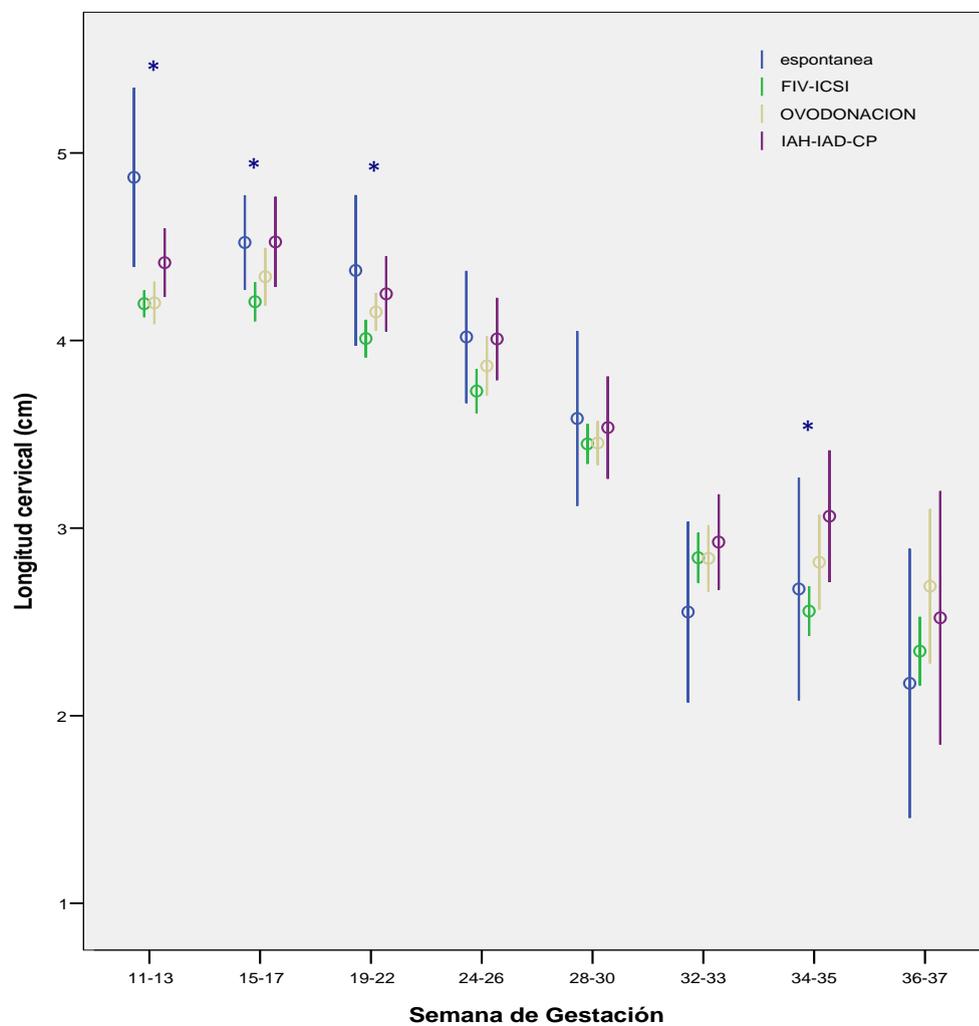
**Tabla 9. Comparativa de la longitud cervical (cm) por intervalos de semanas de gestación en gestaciones gemelares en función de la TRA.**

<b>Semana gestación</b>	<b>Natural (154)</b>	<b>FIV-ICSI (1967)</b>	<b>Ovodonación (1158)</b>	<b>IAH-IAD-CP (330)</b>	<b>p</b>
11-13	4,87±0,57(8)	4,19±0,56(240)	4,20±0,70(156)	4,41±0,52(34)	<b>0,005</b>
15-17	4,52±0,58(23)	4,20±0,78(218)	4,34±0,83(129)	4,52±0,69(35)	<b>0,045</b>
19-22	4,37±1,03(28)	4,01±1,02(430)	4,15±0,78(256)	4,24±0,79(65)	<b>0,012</b>
24-26	4,01±0,83(24)	3,73±0,96(261)	3,86±0,92(145)	4,00±0,72(44)	0,117
28-30	3,58±1,04(22)	3,44±1,02(353)	3,45±0,86(225)	3,53±1,02(57)	0,860
32-33	2,55±1,00(19)	2,84±0,97(206)	2,83±0,99(136)	2,92±0,77(40)	0,420
34-35	2,67±1,33(22)	2,55±0,91(185)	2,81±1,01(78)	3,06±1,12(44)	<b>0,012</b>
36-37	2,17±0,85(8)	2,34±0,79(74)	2,69±1,12(33)	2,52±1,00(11)	0,114

Datos expresados como media ± desviación estándar (número total de ediciones)

p= nivel de significación en la comparación entre grupos (ANOVA)

En la **Figura 12** se observa la representación gráfica de estos resultados.



**Figura 12. Comparativa de la longitud cervical por intervalos de semanas de gestación en embarazos gemelares en función del TRA.**

Datos expresados como media (puntos) e intervalo de confianza al 95% (barras).

\*  $p < 0.05$  en comparativa entre grupos (ANOVA)

#### 4.1.5. ANALISIS DE LA LONGITUD CERVICAL EN FUNCION DE OTRAS VARIABLES POTENCIALES DE INFLUENCIA.

##### 4.1.5.1. TABAQUISMO.

##### 4.1.5.1.1. GESTACIONES UNICAS

De un total de 1572 gestaciones únicas el 18,9% (298) de las pacientes eran fumadoras activas durante el embarazo.

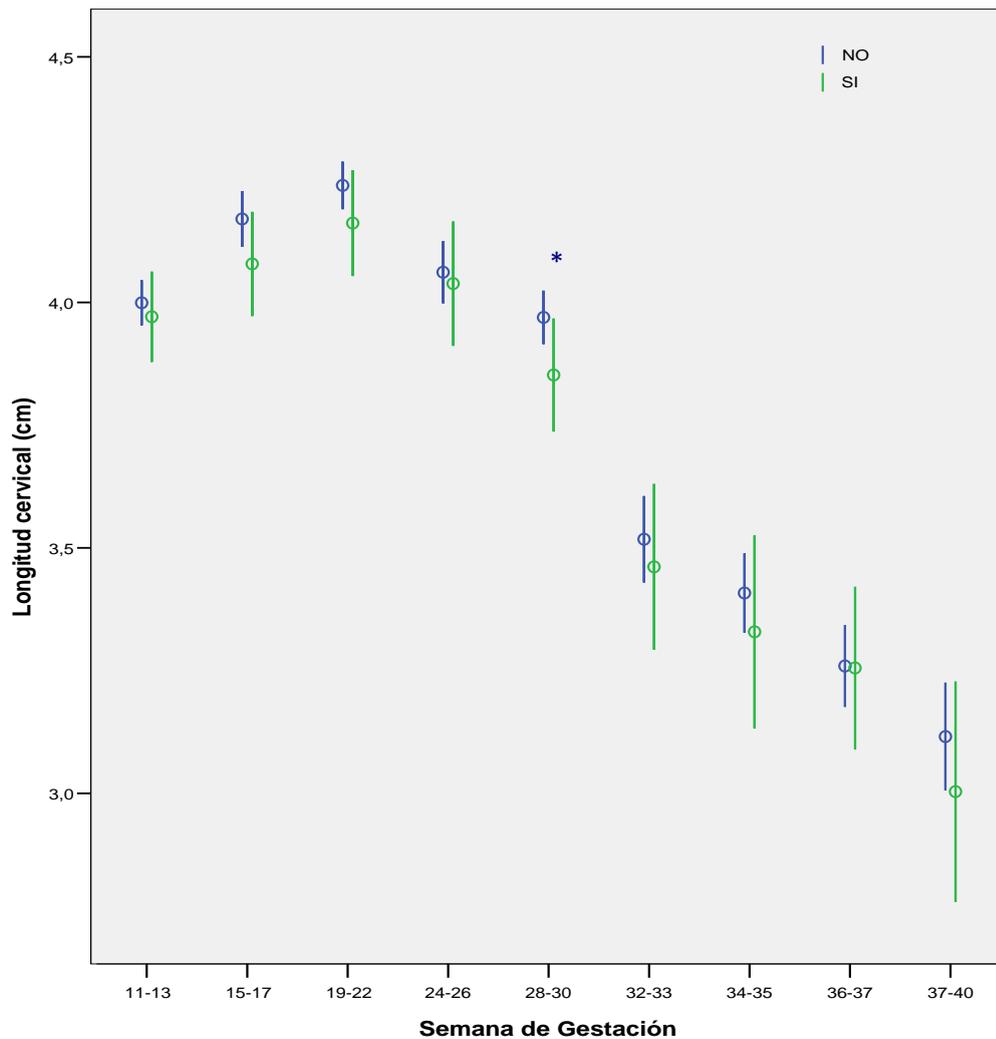
Al comparar la longitud cervical entre gestantes fumadoras y no fumadoras, se observa una menor longitud cervical en todos los intervalos en las fumadoras. Sin embargo, esta diferencia en la longitud cervical no alcanza significación estadística en ningún intervalo, excepto en el intervalo 28-30. (Tabla 10).

**Tabla 10. Comparación de la longitud cervical en función de tabaquismo en gestaciones únicas agrupado por intervalos de semana de gestación.**

Semana gestación	Fumadoras (1230)	No fumadoras (4993)	p
11-13	3,97±0,48(114)	3,99±0,52(511)	0,749
15-17	4,07±0,63(140)	4,16±0,69(591)	0,190
19-22	4,16±0,83(239)	4,23±0,79(1045)	0,197
24-26	4,03±0,82(169)	4,06±0,78(606)	0,776
28-30	3,83±0,87(213)	3,96±0,82(879)	<b>0,030</b>
32-33	3,44±0,90(116)	3,51±0,88(396)	0,450
34-35	3,32±1,06(117)	3,41±0,88(466)	0,325
36-37	3,25±0,92(122)	3,25±0,93(499)	0,978

Datos expresados como media ± desviación estándar y (número total de mediciones)

La **Figura 13** muestra la representación gráfica de la comparativa entre gestantes fumadoras y no fumadoras en la evolución de la longitud cervical durante la gestación.



**Figura 13. Comparativa de la longitud cervical por intervalos de semanas de gestación en embarazos únicos en función del hábito tabáquico**

Datos expresados como media (puntos) e intervalo de confianza al 95% (barras).

$P > 0,05$  en comparativa entre grupos

#### 4. 1.5.1.2. GESTACIONES GEMELARES

De un total de 436 gestaciones gemelares el 22% (96) de las pacientes eran fumadoras activas en el momento de gestación.

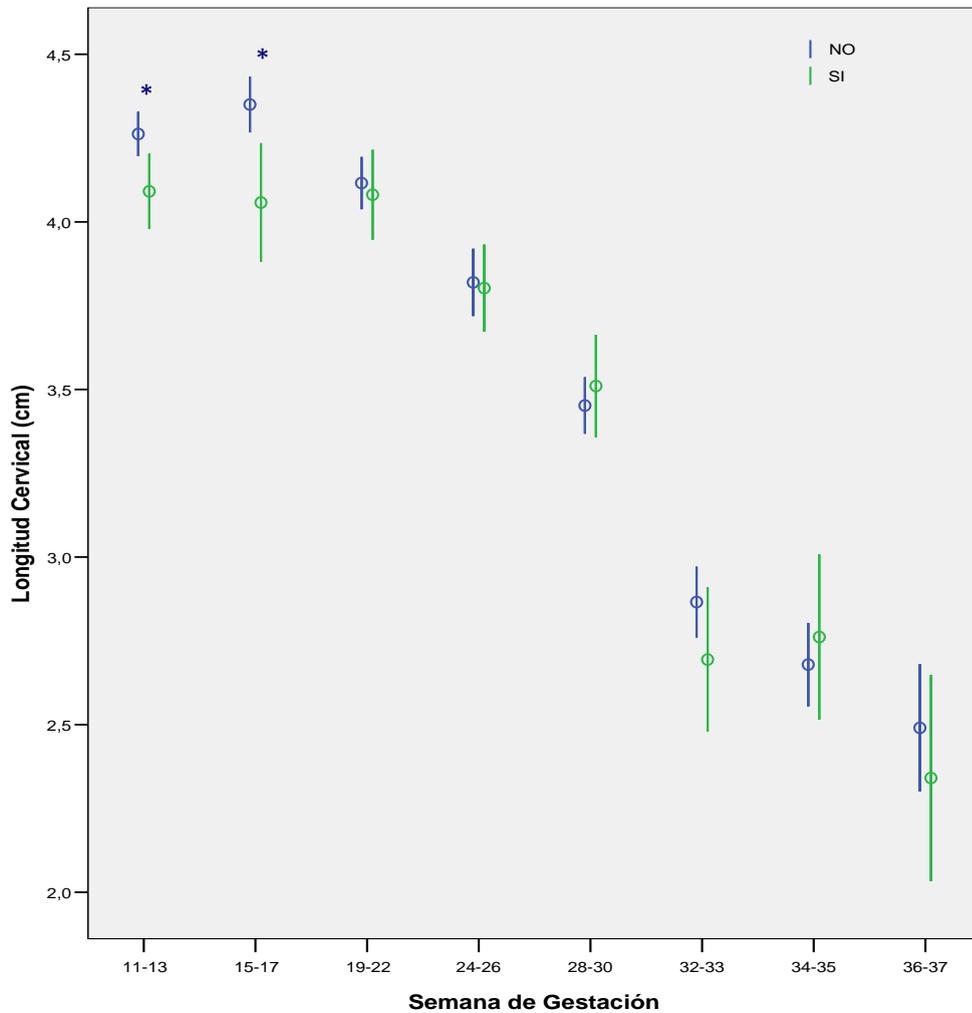
Al igual que en las gestaciones únicas, en las gestaciones gemelares, al comparar la longitud cervical de aquellas gestantes fumadoras con aquellas que no lo eran, se observa una menor longitud cervical en todos los intervalos en las fumadoras. Esta diferencia en la longitud cervical alcanza significación estadística al inicio de la gestación (intervalos 11-13, 15-17), perdiéndose este efecto a partir del intervalo 19-22 (**Tabla11**).

**Tabla 11. Comparación de la longitud cervical en función de tabaquismo en gestaciones gemelares agrupado por intervalos de semana de gestación.**

Semana gestación	Fumadoras (741)	No fumadoras (2868)	p
11-13	4,09±0,53 (88)	4,26±0,62 (350)	<b>0,019</b>
15-17	4,05±0,81 (84)	4,35±0,75 (321)	<b>0,002</b>
19-22	4,08±0,87 (167)	4,11±0,98 (612)	0,681
24-26	3,80±0,66 (102)	3,81±0,98 (372)	0,870
28-30	3,51±0,90 (138)	3,45±0,97 (519)	0,528
32-33	2,69±0,9 (79)	2,86±0,96 (322)	0,156
34-35	2,76±0,95 (60)	2,67±1,05 (269)	0,412
36-37	2,34±0,71 (23)	2,49±0,97 (103)	0,401

Datos expresados como media ± desviación estándar y (número total de mediciones)

La **Figura 14** muestra la representación gráfica de la comparativa entre gestantes gemelares fumadoras y no fumadoras en la evolución de la longitud cervical durante la gestación.



**Figura 14. Comparativa de la longitud cervical por semanas de gestación en embarazos gemelares en función del hábito tabáquico**

Datos expresados como media (puntos) e intervalo de confianza al 95% (barras).

\* $p < 0.05$  en comparativa entre grupos

#### 4.1.5.2. ANTECEDENTES OBSTETRICOS

##### 4.1.5.2.1. DIFERENCIAS ENTRE NULIPARAS Y MULTIPARAS.

###### 4.1.5.2.1.1. GESTACIONES UNICAS

Del total de gestaciones únicas (1572), en 39 casos no constaba el antecedente de partos previos y no se incluyeron en el análisis. El 68% (1043) eran nulíparas, mientras que el 32% (490) habían tenido algún parto previo (múltiparas).

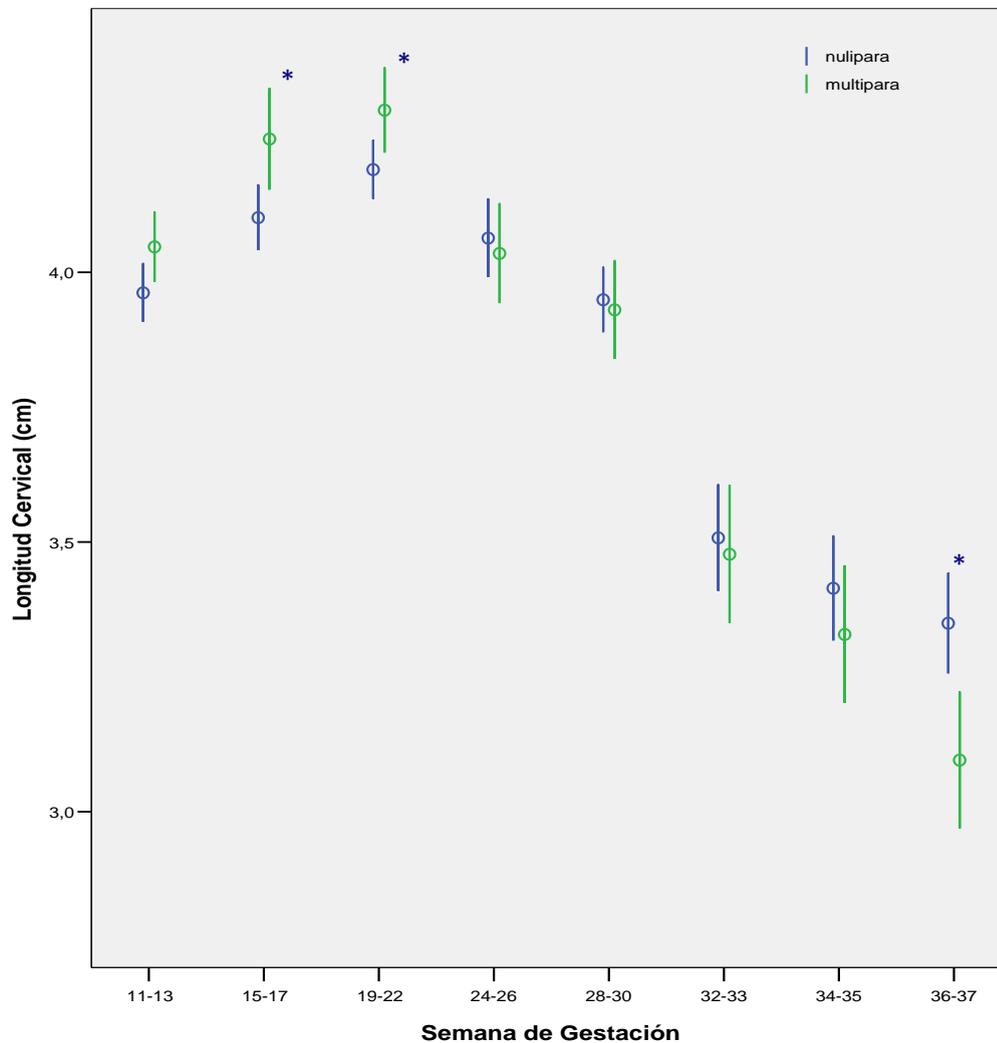
Se observa una menor longitud cervical en las gestantes nulíparas frente a las múltiparas al inicio de la gestación y esta diferencia alcanza significación estadística en los intervalos 15-17 y 19-22. Sin embargo existe un punto de inflexión (intervalo 24-26) en el que esto se invierte siendo menor la longitud cervical de las pacientes múltiparas frente a las nulíparas alcanzando significación estadística en el intervalo de la semana 36-37 (**Tabla 12**).

**Tabla 12. Comparación de la longitud cervical en función de la paridad en gestaciones únicas agrupado por intervalos de semana de gestación.**

semana de gestación	Nulíparas (4137)	Múltiparas (1960)	p
11-13	3,96±0,53 (389)	4,04±0,48 (226)	0,052
15-17	4,10±0,67 (494)	4,24±0,70 (220)	<b>0,009</b>
19-22	4,19±0,81 (880)	4,30±0,77 (386)	<b>0,026</b>
24-26	4,06±0,83 (519)	4,03±0,71 (239)	0,650
28-30	3,94±0,82 (742)	3,93±0,82 (327)	0,736
32-33	3,50±0,93 (353)	3,47±0,75 (145)	0,733
34-35	3,41±0,94 (377)	3,32±0,88 (192)	0,301
36-37	3,34±0,91 (383)	3,09±0,95 (225)	<b>0,001</b>

Datos expresados como media ± desviación estándar y (número total de mediciones)

La **Figura 15** muestra la representación gráfica de la comparativa entre gestantes nulíparas y multíparas en la evolución de la longitud cervical durante la gestación.



**Figura 15. Comparativa de la longitud cervical por semanas de gestación en embarazos únicos en función de la paridad.**

Datos expresados como media (puntos) e intervalo de confianza 95% (barras).

\* $P < 0.05$  en comparativa entre grupos

#### 4.1.5.2.1.2. GESTACIONES GEMELARES

Del total de gestaciones (436), en 18 casos se desconocía el antecedente de partos previos y no se incluyeron en el análisis. El 86,8% (363) eran nulíparas, mientras que el 13,2% (55) eran múltiparas.

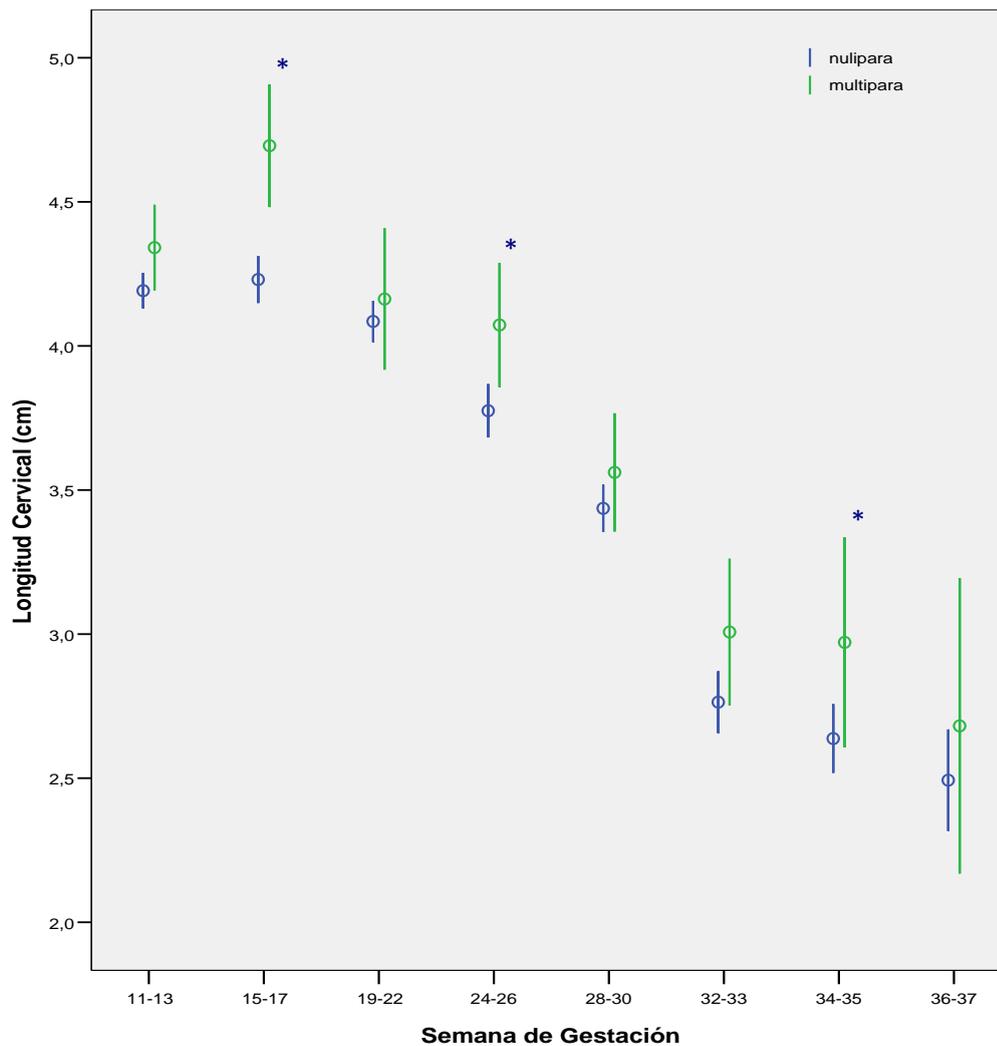
Al igual que en gestaciones únicas, se observa una menor longitud cervical en las gestantes nulíparas frente a las múltiparas al inicio de la gestación y esta diferencia alcanza significación estadística en los intervalos 15-17, 24-26 y 34-35. Sin embargo, en gestaciones gemelares no existe un punto de inflexión como en gestaciones únicas, siendo menor la longitud cervical de nulíparas durante toda la gestación (**Tabla13**). Es decir, la multiparidad se asocia a mayor longitud cervical en las pacientes portadoras de gemelos.

**Tabla 13. Comparación de la longitud cervical en función de la paridad en gestaciones gemelares agrupado por intervalos de semana de gestación.**

Semana gestación	Nulíparas (3014)	Múltiparas (447)	p
11-13	4,19±0,60 (366)	4,34±0,56 (59)	0,075
15-17	4,23±0,76 (336)	4,69±0,78 (55)	<b>0,001</b>
19-22	4,08±0,93 (661)	4,16±1,17 (91)	0,474
24-26	3,77±0,94 (403)	4,07±0,79 (54)	<b>0,028</b>
28-30	3,43±0,97 (545)	3,56±0,91 (79)	0,285
32-33	2,76±0,98 (324)	3,00±0,90 (51)	0,098
34-35	2,63±1,03 (273)	2,97±1,19 (44)	<b>0,047</b>
36-37	2,49±0,91 (106)	2,68±0,88 (14)	0,469

Datos expresados como media ± desviación estándar y (número total de mediciones)

La **Figura 16** muestra la representación gráfica de la comparativa entre gestantes nulíparas y multíparas en la evolución de la longitud cervical durante la gestación gemelar.



**Figura 16. Comparativa de la longitud cervical por semanas de gestación en embarazos gemelares en función de la paridad.**

Datos expresados como media (puntos) e intervalo de confianza al 95% (barras).

\* $p < 0.05$  en comparativa entre grupos

#### 4.1.5.2.2. INFLUENCIA DE ABORTOS PREVIOS

##### 4.1.5.2.2.1. GESTACIONES UNICAS

Del total de gestaciones (1572), en 31 casos se desconocía el antecedente de abortos previos y no incluyeron en el análisis. El 66,7% (1028) no presentaban antecedentes de abortos previos, el 20,1% (309) habían tenido 1 aborto previo y el 13,2% (204) habían presentado 2 ó más abortos previamente.

En la **Tabla 14** se muestra la evolución de la longitud cervical a lo largo de la gestación de las pacientes agrupadas por el número de abortos previos. Se observa como durante los intervalos 15-17, 19-22, 24-26 y 28-30 existe una variación significativa en la longitud cervical entre las pacientes en función del número de abortos previos.

Cuando analizamos esta variación en la longitud cervical de las gestantes en función de los abortos previos (**Tabla 15**), observamos como no existen diferencias significativas en ningún intervalo de gestación entre las pacientes sin antecedentes de abortos previos y aquellas con un solo aborto previo. Por el contrario, las gestantes con dos ó más abortos previos presentaron valores significativamente inferiores que aquellas sin abortos previos, durante los intervalos 15-17, 19-22, 24-26 y 28-30. No encontramos significación estadística en la comparación durante el resto de intervalos.

**Tabla 14 Comparación de la longitud cervical (cm) en función de los abortos previos en gestaciones únicas agrupado por intervalos de semana de gestación.**

<b>Semana gestación</b>	<b>0 (4003)</b>	<b>1 (1266)</b>	<b>≥2 (854)</b>	<b>p</b>
11-13	3,98±0,54 (407)	4,02±0,45 (140)	3,99±0,50 (72)	0.783
15-17	4,18±0,67 (464)	4,17±0,65 (155)	3,95±0,72 (102)	<b>0.011</b>
19-22	4,25±0,75 (842)	4,28±0,76 (249)	4,02±1,03 (179)	<b>0.001</b>
24-26	4,07±0,70 (493)	4,23±0,71 (149)	3,73±1,06 (119)	<b>0.001</b>
28-30	3,95±0,80 (713)	4,05±0,81 (221)	3,74±0,92 (138)	<b>0.003</b>
32-33	3,48±0,86 (305)	3,60±0,90 (112)	3,43±0,95 (84)	0.415
34-35	3,34±0,92 (379)	3,55±0,82 (112)	3,32±1,06 (77)	0.093
36-37	3,27±0,94 (400)	3,20±0,88 (128)	3,22±0,96 (83)	0.594

Datos expresados como media ± desviación estándar y (número total de mediciones).

P= nivel de significación en la comparación entre grupos (ANOVA).

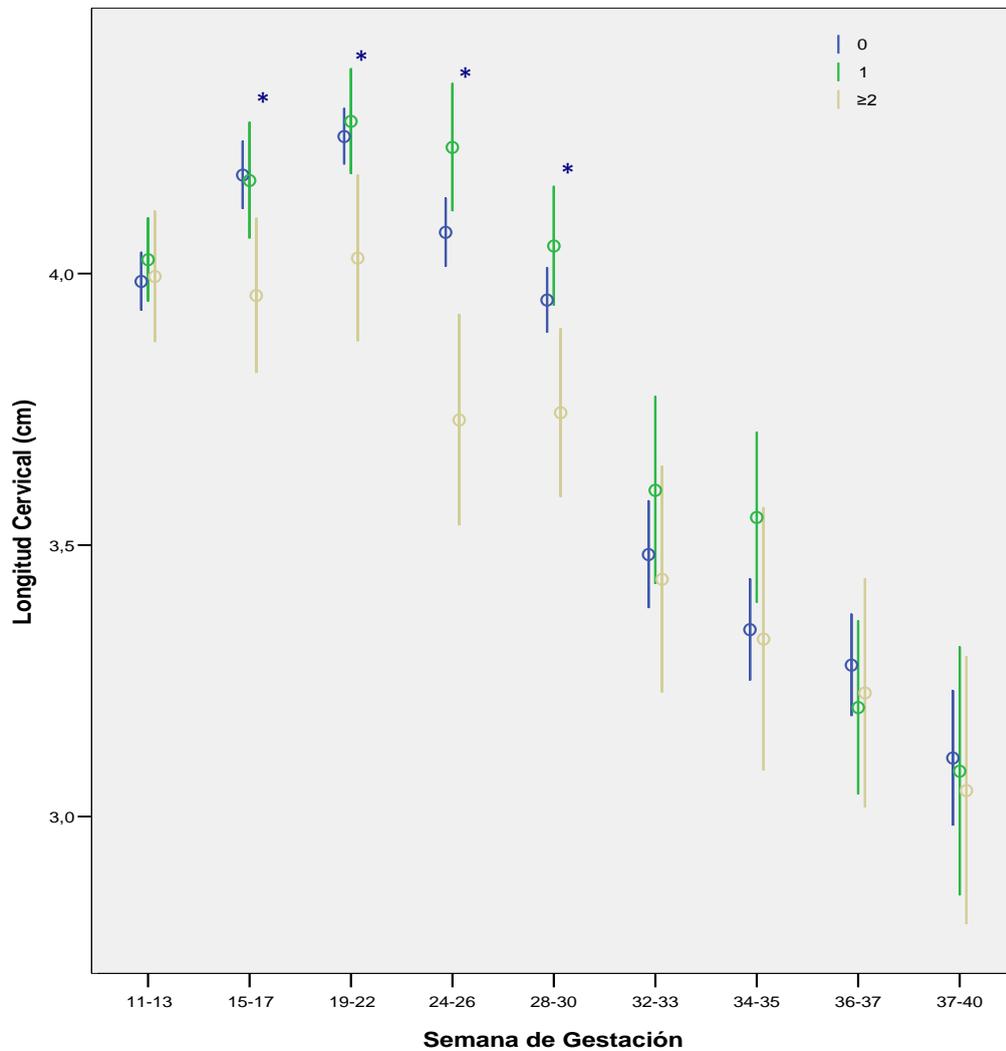
**Tabla 15. Comparación de la longitud cervical (cm) en función del nº de abortos previos en gestaciones únicas agrupadas por intervalos de semana de gestación.**

<b>Abortos previos</b>	<b>11-13</b>	<b>15-17</b>	<b>19-22</b>	<b>24-26</b>	<b>28-30</b>	<b>32-33</b>	<b>34-35</b>	<b>36-37</b>
<b>0 vs 1</b>	-0,04	0,01	-0,02	-0,15	-0,09	-0,11	-0,20	0,07
<b>0 vs ≥2</b>	-0,01	<b>0,22*</b>	<b>0,22*</b>	<b>0,34*</b>	<b>0,20*</b>	0,04	0,01	0,05

Datos expresados como diferencia de media de longitud cervical entre grupos

\*p<0.05 Test t de Dunnett.

En la **Figura 17** se muestra la representación gráfica de la comparativa entre gestantes agrupadas por número de abortos previos en la evolución de la longitud cervical durante la gestación.



**Figura 17. Comparativa de la longitud cervical por semanas de gestación en embarazos únicos en función del número de abortos previos.**

Datos expresados como media (puntos) e intervalo de confianza al 95% (barras).

\* $p < 0.05$  en comparativa entre grupos (ANOVA)

#### 4.1.5.2.2.2. GESTACIONES GEMELARES

Entre las gestaciones gemelares (436), hubo 16 casos en los que no constaba el antecedente de abortos previos y no se incluyeron en el análisis. El 70% (292) de las gestaciones gemelares no presentaban antecedentes de abortos previos, el 18% (76) habían tenido un aborto previo y el 12% (52) habían presentado 2 ó más abortos previamente.

Al comparar la diferencia de los valores de la longitud cervical por intervalos de semanas de gestación en función de los antecedentes de abortos previos, sólo encontramos diferencia significativa durante el intervalo 11-13 semanas (**Tabla 16**). En la comparación entre grupos durante este intervalo 11-13 semanas, observamos como las gestantes con 2 ó más abortos previos presentan valores inferiores de longitud cervical en comparación con las gestantes sin abortos previos ( $4,08\pm 0,45$  vs  $4,19\pm 0,56$  cm;  $p=0,044$ ) o con un aborto previo ( $4,08\pm 0,45$  vs  $4,40\pm 0,77$  cm;  $p=0,001$ ). También se observa una longitud cervical menor a las semanas 11-13, de forma significativa entre las gestantes sin abortos previos comparadas con las gestantes con un aborto previo ( $4,19\pm 0,56$  vs  $4,40\pm 0,77$  cm;  $p<0,001$ )(test t de Dunnett).

En el análisis de los demás periodos de gestación, no se objetivó significación estadística entre grupos respecto al número de abortos previos.

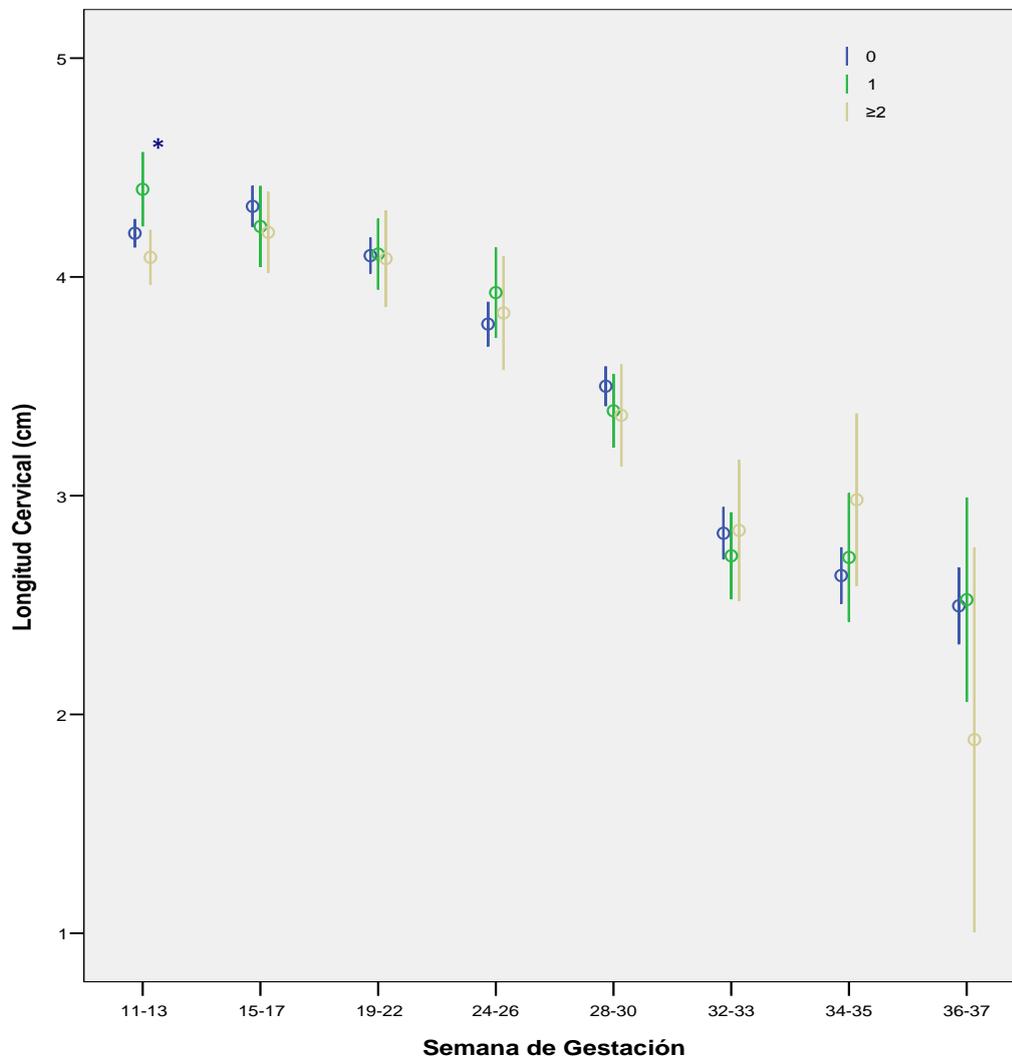
**Tabla 16. Comparación de la longitud cervical (cm) en función de abortos previos en gestaciones gemelares agrupado por intervalos de semana de gestación.**

<b>Semana gestación</b>	<b>0 (2483)</b>	<b>1 (626)</b>	<b>≥2 (389)</b>	<b>p</b>
11-13	4,19±0,56 (294)	4,40±0,77 (82)	4,08±0,45 (53)	<b>0.006</b>
15-17	4,32±0,80 (282)	4,23±0,78 (71)	4,20±0,62 (46)	0.482
19-22	4,09±0,96 (530)	4,10±0,93 (131)	4,08±1,05 (90)	0.988
24-26	3,78±0,94 (334)	3,92±0,92 (79)	3,83±0,89 (48)	0.467
28-30	3,50±0,96 (441)	3,38±0,89 (111)	3,36±1,02 (76)	0.354
32-33	2,82±1,02 (273)	2,72±0,85 (73)	2,84±0,96 (37)	0.710
34-35	2,63±1,01 (236)	2,71±1,07 (54)	2,98±1,07 (31)	0.204
36-37	2,49±0,85 (93)	2,52±1,13 (25)	1,88±1,05 (8)	0.191

Datos expresados como media ± desviación estándar y (número total de mediciones).

*p*= nivel de significación en la comparación entre grupos (ANOVA).

En la **Figura 18** se muestra la representación gráfica de la comparativa entre gestantes gemelares agrupadas por número de abortos previos en la evolución de la longitud cervical durante la gestación.



**Figura 18. Comparativa de longitud cervical por semanas de gestación en embarazos gemelares en función del número abortos previos a gestación actual**

Datos expresados como media (puntos) e intervalo de confianza al 95% (barras).

\*  $P < 0.05$  en comparativa entre grupos (ANOVA).

#### **4.1.5.2.3. PARTOS PRETERMINO PREVIO**

##### **4.1.5.2.3. 1. GESTACIONES UNICAS**

De los 1572 gestaciones únicas, el 68% (1043) eran nulíparas, mientras que el 32% (490) habían tenido algún parto previo (multíparas). En 64 (13%) multíparas desconocíamos el antecedente de partos pretérmino previo. El 9% (39) de las pacientes multíparas con antecedentes conocidos presentaron partos pretérmino previos.

Cuando comparamos la longitud cervical por intervalos de gestación de las pacientes agrupadas por la presencia de antecedente de parto pretérmino previo, observamos de forma significativa una menor longitud cervical en estas pacientes desde el intervalo 15-17 que se mantiene hasta el término (**Tabla 17**).

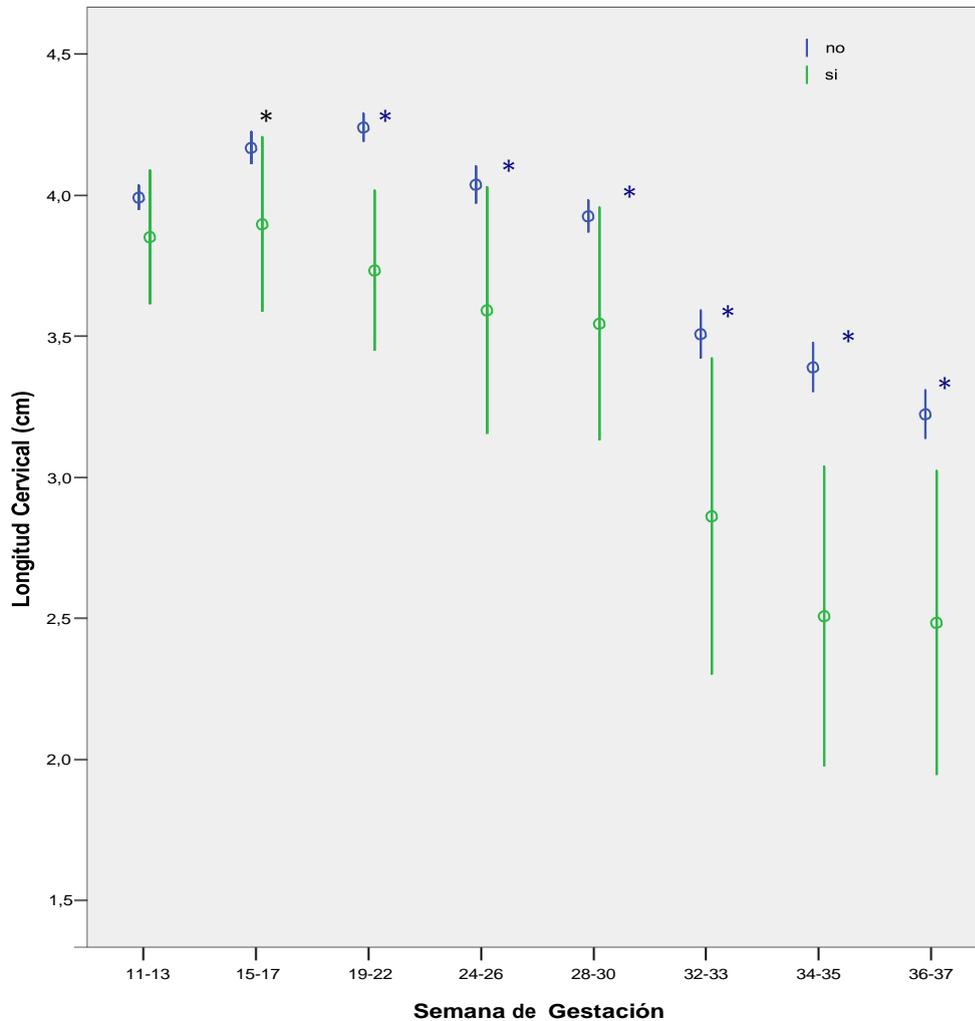
**Tabla 17. Comparación de la longitud cervical en función del antecedente de parto pretérmino previo en gestaciones únicas en multíparas agrupado por intervalos de semana de gestación.**

Semana gestación	Parto pretérmino previo		p
	No (1775)	Si (186)	
11-13	4,02±0,47 (207)	3,85±0,49 (19)	0.132
15-17	4,24±0,66 (195)	3,89±0,75 (25)	<b>0.017</b>
19-22	4,27±0,80 (345)	3,73±0,90 (41)	<b>0.001</b>
24-26	3,99±0,70 (215)	3,59±1,03 (25)	<b>0.013</b>
28-30	3,87±0,84 (301)	3,54±1,02 (26)	<b>0.049</b>
32-33	3,46±0,76 (125)	2,86±1,19 (20)	<b>0.003</b>
34-35	3,24±0,88 (177)	2,50±0,96 (15)	<b>0.003</b>
36-37	3,02±0,96 (210)	2,48±,97 (15)	<b>0.040</b>

Datos expresados como media ± desviación estándar y (número total de mediciones).

p= nivel de significación en la comparación entre grupos (ANOVA).

En la **Figura 19** se muestra la representación gráfica de la comparativa entre gestaciones únicas agrupadas por antecedente de parto pretérmino previo en la evolución de la longitud cervical durante la gestación.



**Figura 19. Comparativa de la longitud cervical por semanas de gestación en embarazos únicos en múltiparas en función del antecedente de parto pretérmino previo**

Datos expresados como media (puntos) e intervalo de confianza 95% (barras).

\* $P < 0.05$  en comparativa entre grupos

#### 4.1.5.2.3. GESTACIONES GEMELARES

Del total de gestaciones (436), en 18 casos se desconocía el antecedente de partos previos y no se incluyeron en el análisis. El 86,8% (363) eran nulíparas, mientras que el 13,2% (55) eran multíparas. La proporción de parto pretérmino previo se situaría en el 20.3% (11).

Para estudiar la influencia de los partos pretérminos previos en la variación de la longitud cervical durante la gestación, incluimos en el análisis exclusivamente las 55 gestaciones de pacientes multíparas.

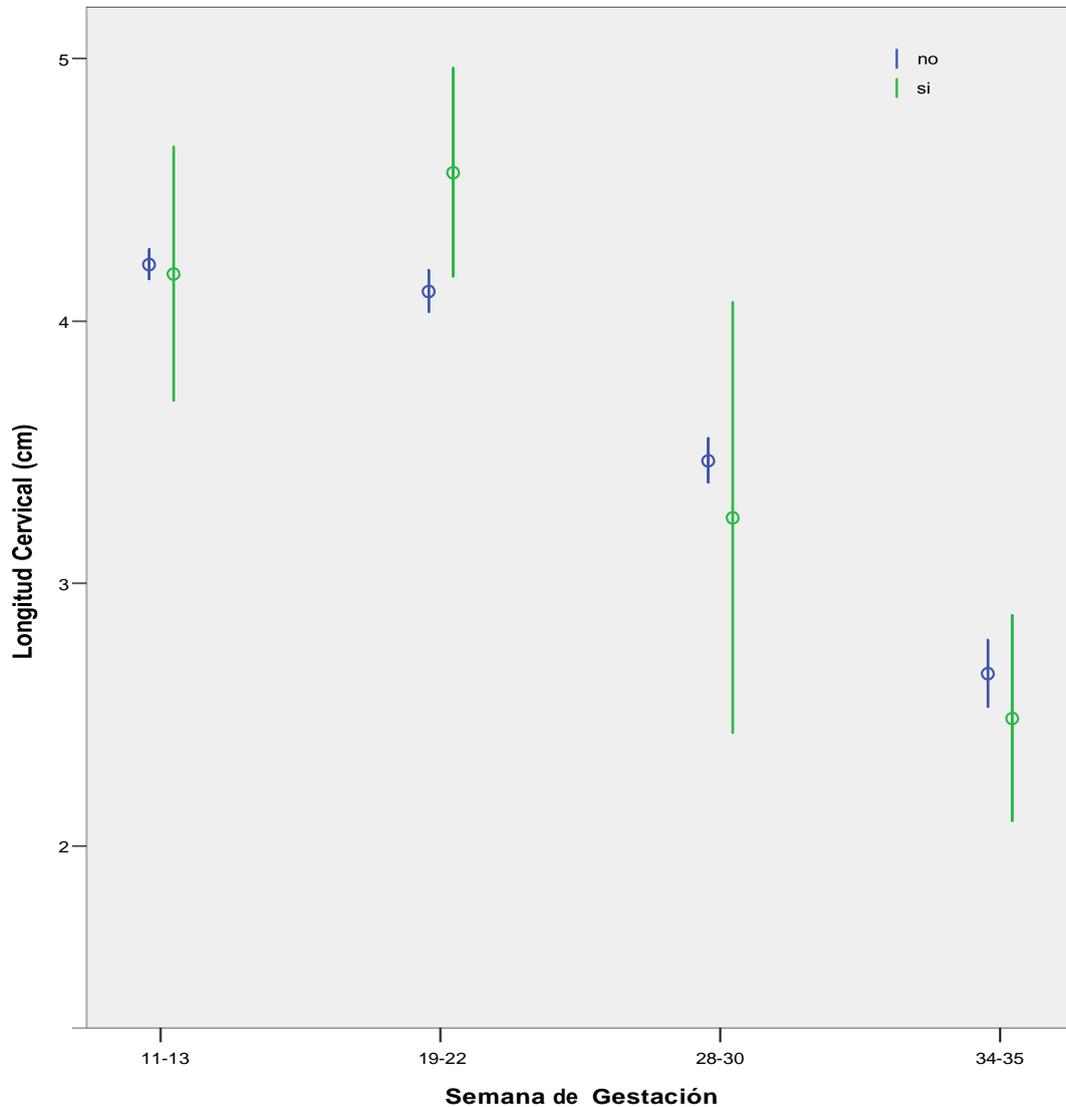
Cuando comparamos la longitud cervical por intervalos de gestación de las pacientes en función de si existe o no antecedente de parto pretérmino previo, no observamos diferencias significativas entre grupos en ninguno de los intervalos de la gestación (**Tabla 18**).

**Tabla 18. Comparación de la longitud cervical en función partos pretérmino previos en gestaciones gemelares en multiparas agrupado por intervalos de semana de gestación.**

Semana gestación	Parto pretérmino previo		p
	No (224)	Si (49)	
11-13	4,42±0,58 (47)	4,18±0,97 (12)	0.216
19-22	4,25±0,96 (76)	4,56±0,80 (15)	0.299
28-30	3,54±0,99 (67)	3,25±1,29 (12)	0.376
34-35	2,96±1,32 (34)	2,48±0,61 (10)	0.229

Datos expresados como media ± desviación estándar y (número total de mediciones).

En la **Figura 20** se muestra la representación gráfica de la comparativa entre gestaciones gemelares agrupadas por antecedente de parto pretérmino previo en la evolución de la longitud cervical durante la gestación.



**Figura 20. Comparativa de la longitud cervical por semanas de gestación en embarazos gemelares en multiparas en función del antecedente de parto pretérmino previo**

Datos expresados como media (puntos) e intervalo de confianza al 95% (barras).

$P > 0.05$  en comparativa entre grupos

### 4.1.5.3. ANOMALIAS UTERINAS

#### 4.1.5.2.3.1. GESTACIONES UNICAS

De las 1572 gestaciones únicas se encontraron malformaciones uterinas en 29 gestaciones (1,8%).

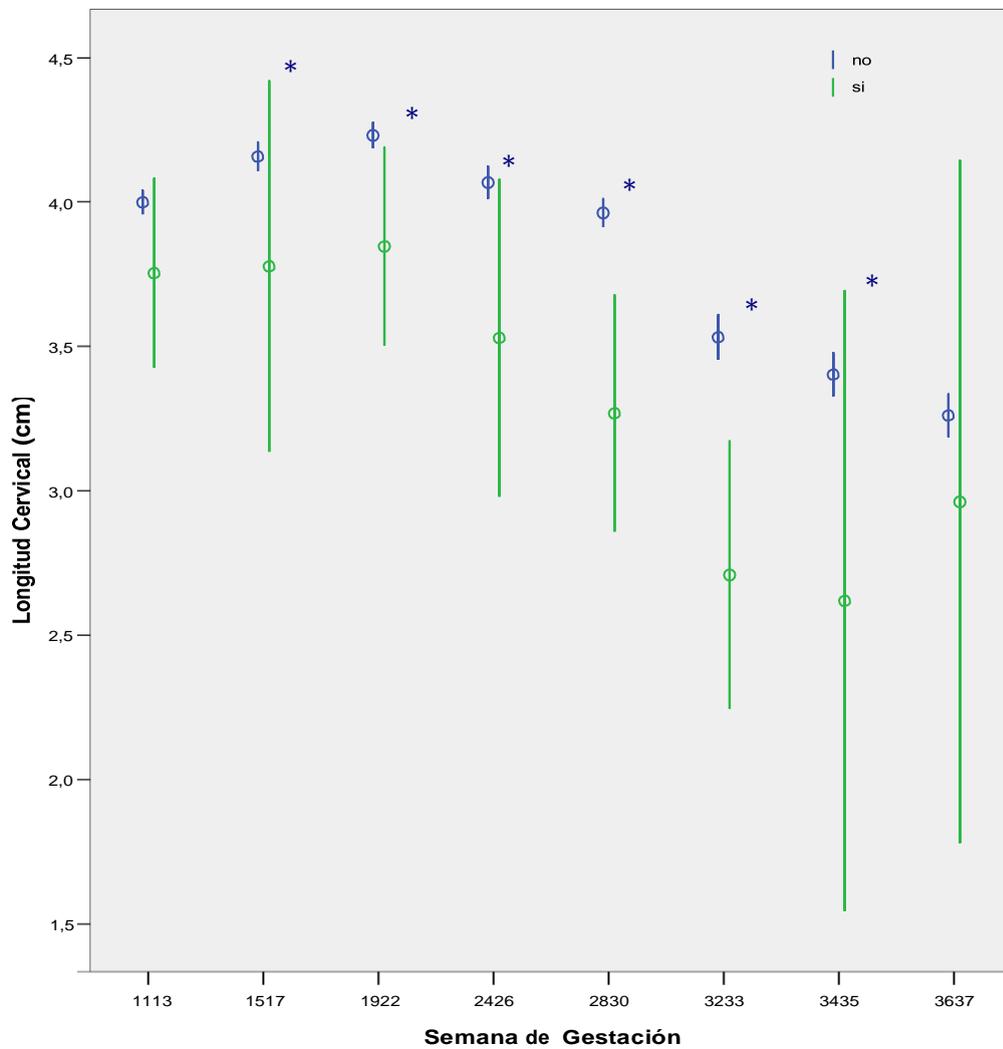
Se observa que el grupo de gestantes que presentan malformación uterina presentan una menor longitud cervical que se mantiene a lo largo de la gestación, alcanzando valores estadísticamente significativos entre las semanas 15 y 35 (**Tabla 19**).

**Tabla 19. Comparación de la longitud cervical en función de la existencia de malformaciones uterinas en gestaciones únicas agrupadas por intervalos de semana de gestación.**

Semana gestación	Malformaciones uterinas		p
	Ausencia (6092)	Presencia (131)	
11-13	4,00±0,51 (609)	3,75±0,61 (16)	0.061
15-17	4,15±0,67 (718)	3,77±1,03 (13)	<b>0.048</b>
19-22	4,23±0,79 (1256)	3,84±0,88 (28)	<b>0.012</b>
24-26	4,06±0,78 (757)	3,53±1,10 (18)	<b>0.005</b>
28-30	3,96±0,81 (1066)	3,26±1,01 (26)	<b>0.001</b>
32-33	3,53±0,87 (495)	2,70±0,90 (17)	<b>0.001</b>
34-35	3,40±0,91 (575)	2,61±1,28 (8)	<b>0.017</b>
36-37	3,26±0,93 (616)	2,96±0,95 (5)	0.476

Datos expresados como media ± desviación estándar y (número total de mediciones)

En la **Figura 21** se muestra la representación gráfica de la comparativa entre gestaciones únicas agrupadas por antecedente de malformación uterina en la evolución de la longitud cervical durante la gestación.



**Figura 21. Comparativa de longitud cervical por semanas de gestación en embarazos únicos en función de la existencia de malformaciones uterinas.**

Datos expresados como media (puntos) e intervalo de confianza al 95% (barras).

\* $P < 0.05$  en comparativa entre grupos

#### 4.1.5.2.3. 2.GESTACIONES GEMELARES

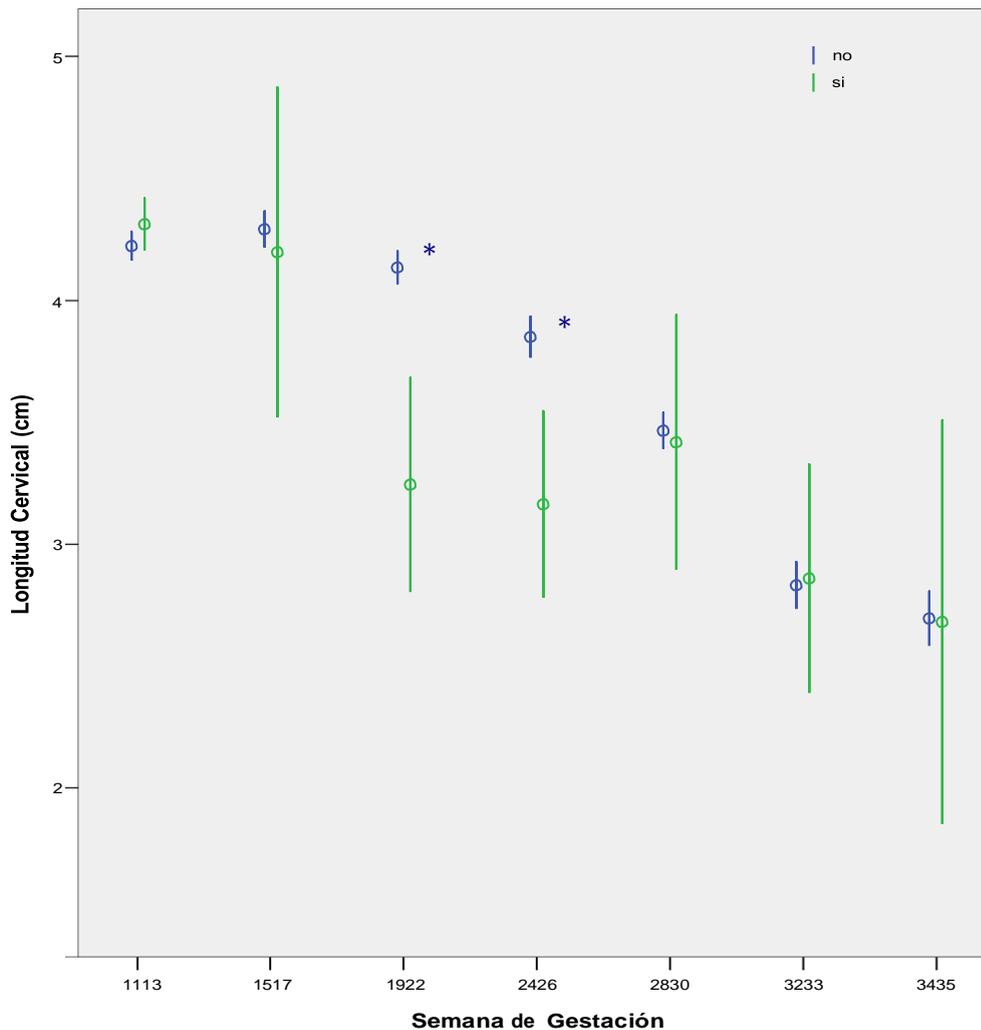
En el 2,3% (10) de las gestaciones gemelares presentaban malformaciones uterinas. Cuando comparamos la longitud cervical en las gestantes en función de la presencia de malformación uterina observamos valores inferiores en las pacientes con malformación uterina durante el intervalo 19-22 y 24-26 (**Tabla 20**). No se observan diferencias significativas en la comparación en el resto de intervalos de gestación.

**Tabla 20. Comparación de la longitud cervical en función de malformaciones uterinas en gestaciones gemelares agrupado por intervalos de semana de gestación.**

Semana gestación	Anomalias uterinas		p
	Ausencia (3355)	Presencia (128)	
11-13	4,22±0,62 (422)	4,31±0,20 (16)	0.568
15-17	4,29±0,75 (389)	4,19±1,27 (16)	0.635
19-22	4,13±0,94 (755)	3,24±1,04 (24)	<b>0.001</b>
24-26	3,85±0,91 (450)	3,16±0,90 (24)	<b>0.001</b>
28-30	3,46±0,95 (637)	3,41±1,11 (20)	0.817
32-33	2,83±0,96 (383)	2,85±0,94 (18)	0.904
34-35	2,69±1,01 (319)	2,68±1,16 (10)	0.965

Datos expresados como media ± desviación estándar y (número total de mediciones)

En la **Figura 22** se muestra la representación gráfica de la comparativa entre gestaciones gemelares agrupadas por antecedente de malformación uterina en la evolución de la longitud cervical durante la gestación.



**Figura 22. Comparativa de la longitud cervical por semanas de gestación en embarazos gemelares en función de la existencia de malformaciones uterinas**

Datos expresados como media (puntos) e intervalo de confianza al 95% (barras).

\* $P < 0.05$  en comparativa entre grupos

#### 4.1.5.4. EDAD MATERNA

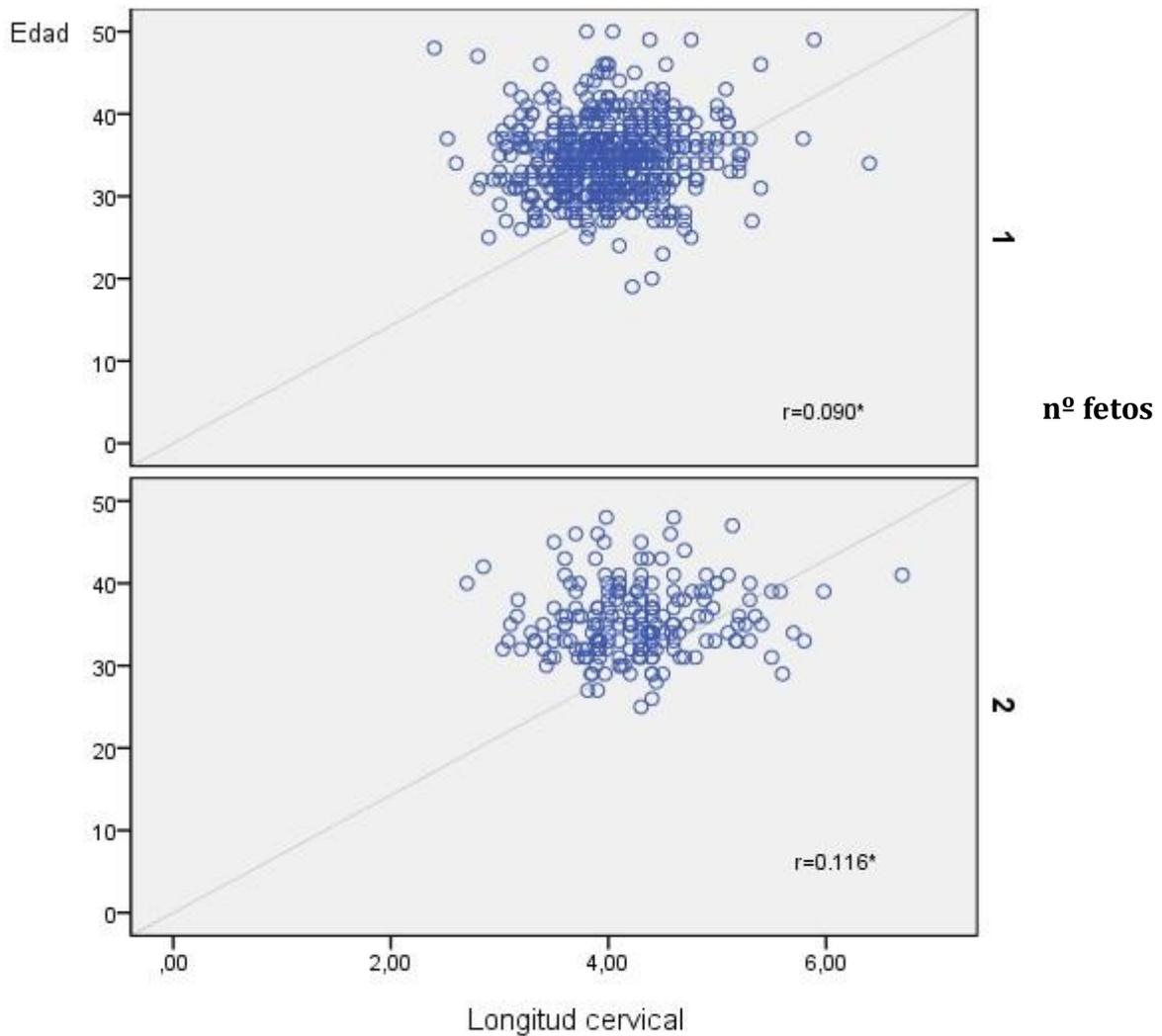
Cuando estudiamos la relación entre la edad materna y la variación de la longitud cervical observamos como tanto en gestaciones únicas como gemelares existe una débil correlación positiva que se mantiene a lo largo de la gestación. De este modo, a mayor edad materna mayor es la longitud cervical durante toda la gestación. Sin embargo, mientras que en gestaciones únicas encontramos sólo significación estadística en el intervalo 11-13 ( $r=0,090$ ) y 36-37 ( $r=0,085$ ), en gestaciones gemelares encontramos significación estadística en los intervalos 11-13 ( $r=0,116$ ), 15-17 ( $r=0,176$ ), 24-26 ( $r=0,099$ ) y 36-37 ( $r=0,234$ ) (**Tabla 21**).

**Tabla 21. Coeficientes de correlación de Pearson entre edad materna y longitud cervical agrupados por intervalos de semana de gestación.**

Semana gestación	Unicos (n=1572)	Gemelares (n=436)
11-13	<b>0,098*</b>	<b>0,116*</b>
15-17	0,027	<b>0,176*</b>
19-22	0,043	0,068
24-26	- 0,006	<b>0,099*</b>
28-30	0,036	0,036
32-33	0,05	0,057
34-35	0,039	0,030
36-37	<b>0,085*</b>	<b>0,234**</b>

\* $p < 0.05$  \*\*  $p < 0.01$

En la **Figura 23** se muestra la representación gráfica de las correlaciones entre longitud cervical y edad materna en las semanas 11-13 de gestación.



**Figura 23. Correlación entre edad materna y longitud cervical durante las semanas 11-13 de gestación en gestaciones únicas y gemelares.**

$r$  =coeficiente de correlación de Pearson,  $*p<0.05$

#### 4.1.5.4.1. GESTACIONES UNICOS

En gestaciones únicas, analizamos la longitud cervical a lo largo de la gestación agrupando a las gestantes por grupo de edad: <35 (52%; N=826), 35-39 (33%; N=517) y  $\geq$  40 años(15%; N=229) (Tabla 23). Aunque se mantiene la tendencia de mayor longitud cervical en pacientes más añosas, no se observa significación estadística en ninguno de los periodos de gestación analizado. Tampoco se observan diferencias significativas cuando comparamos los subgrupos de edad entre ellos (**Tabla 22**).

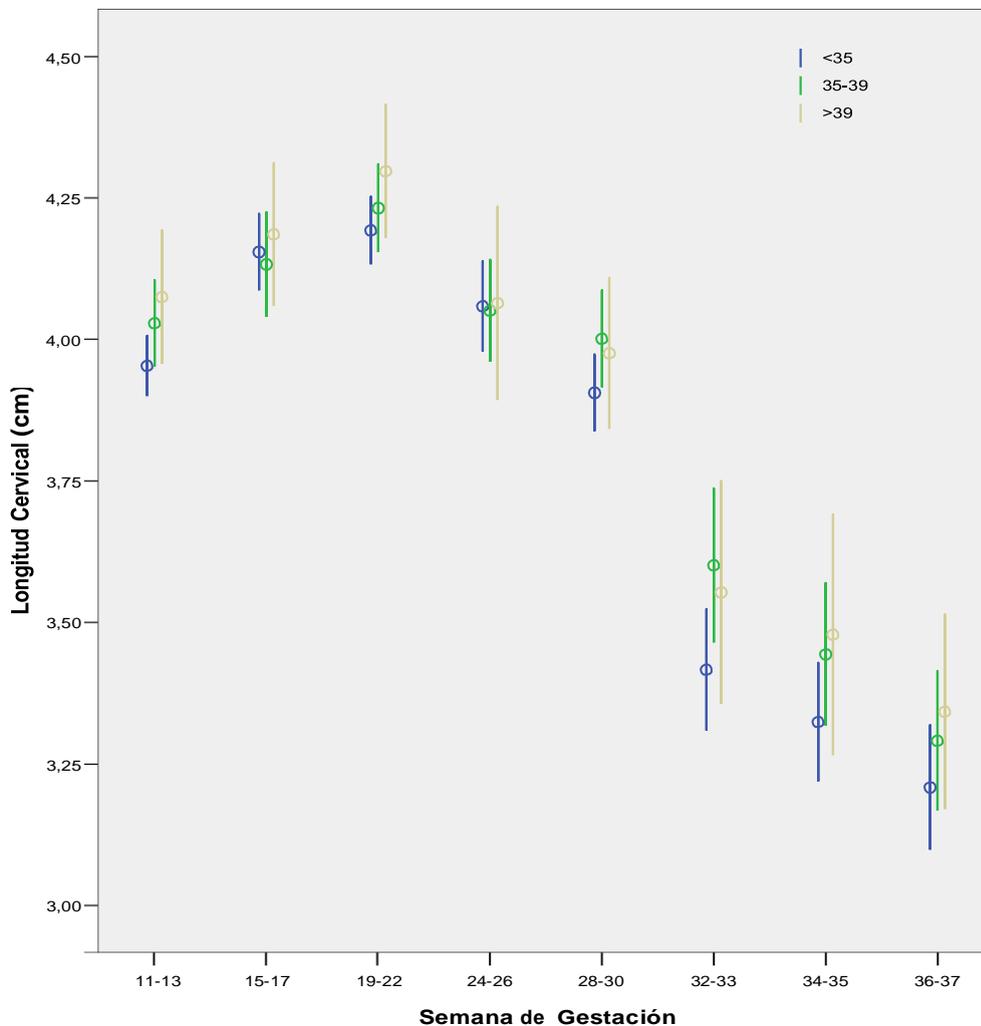
**Tabla 22. Comparación longitud cervical en función de la edad materna en gestaciones únicas agrupado por intervalos de semana de gestación.**

Semana gestación	<35 años n=826	35-39 años n=517	$\geq$ 40 años n=229	p
11-13	3,95 $\pm$ 0,48 (335)	4,02 $\pm$ 0,54 (204)	4,07 $\pm$ 0,54 (86)	0.057
15-17	4,15 $\pm$ 0,65 (369)	4,13 $\pm$ 0,73 (249)	4,18 $\pm$ 0,66 (113)	0.695
19-22	4,19 $\pm$ 0,77 (657)	4,23 $\pm$ 0,81 (433)	4,29 $\pm$ 0,82 (192)	0.136
24-26	4,05 $\pm$ 0,78 (380)	4,05 $\pm$ 0,75 (276)	4,06 $\pm$ 0,92 (117)	0.961
28-30	3,90 $\pm$ 0,81 (569)	4,00 $\pm$ 0,82 (361)	3,97 $\pm$ 0,84 (159)	0.133
32-33	3,41 $\pm$ 0,85 (248)	3,60 $\pm$ 0,94 (190)	3,55 $\pm$ 0,84 (74)	0.071
34-35	3,32 $\pm$ 0,89 (282)	3,44 $\pm$ 0,91 (209)	3,47 $\pm$ 1,00 (91)	0.148
36-37	3,20 $\pm$ 0,96 (304)	3,29 $\pm$ 0,91 (218)	3,34 $\pm$ 0,85 (99)	0.240

Datos expresados como media  $\pm$  desviación estándar y (número total de mediciones).

p= nivel de significación en la comparación entre grupos (ANOVA).

En la **Figura 24** se muestra la representación gráfica de la comparativa entre gestaciones únicas agrupadas por edad materna en la evolución de la longitud cervical durante la gestación por intervalos de semanas.



**Figura 24. Comparativa de la longitud cervical por semanas de gestación en embarazos únicos en función del grupo de edad materna.**

Datos expresados como media (puntos) e intervalo de confianza al 95% (barras).  
 $p > 0.05$  en comparativa entre grupos (ANOVA)

#### 4.1.5.4.2. GESTACIONES GEMELARES

En gestaciones gemelares, analizamos la longitud cervical a lo largo de la gestación agrupando a las gestantes por grupo de edad: <35 (47%; N=206), 35-39 (36%; n=155) y  $\geq$  40 años (17%; n=75). Al comparar la longitud cervical por grupos etarios en gestaciones gemelares, sí que apreciamos diferenciación estadística entre grupos en casi todos los intervalos de gestación (**Tabla 23**). De este modo, se confirma lo visto previamente en las correlaciones entre edad materna y longitud cervical, a mayor grupo de edad, mayor es la longitud cervical encontrada. Esta significancia se mantiene durante los intervalos de gestación de las semanas 15-17, 19-22, 24-26, 28-30, y 36-37.

**Tabla 23. Comparación de la longitud cervical en función de la edad materna en gestaciones gemelares agrupado por intervalos de semana de gestación.**

Semana gestación	<35 años n=206	35-39 años n=155	$\geq$ 40 años n=75	p
11-13	4,15 $\pm$ 0,56 (202)	4,31 $\pm$ 0,62 (166)	4,23 $\pm$ 0,70 (70)	0,052
15-17	4,15 $\pm$ 0,74 (206)	4,44 $\pm$ 0,83 (135)	4,40 $\pm$ 0,69 (64)	<b>0,002</b>
19-22	3,97 $\pm$ 0,99 (408)	4,28 $\pm$ 0,93 (250)	4,18 $\pm$ 0,82 (121)	<b>0,001</b>
24-26	3,69 $\pm$ 0,89 (235)	3,91 $\pm$ 0,97 (157)	3,97 $\pm$ 0,86 (82)	<b>0,015</b>
28-30	3,36 $\pm$ 0,95 (318)	3,58 $\pm$ 1,02 (242)	3,47 $\pm$ 0,81 (97)	<b>0,032</b>
32-33	2,76 $\pm$ 0,97 (200)	2,83 $\pm$ 0,96 (131)	3,01 $\pm$ 0,90 (70)	0,173
34-35	2,74 $\pm$ 0,92 (174)	2,55 $\pm$ 1,18 (105)	2,81 $\pm$ 0,93 (50)	0,199
36-37	2,23 $\pm$ 0,70 (58)	2,51 $\pm$ 1,02 (43)	2,91 $\pm$ 1,07 (25)	<b>0,008</b>

Datos expresados como media  $\pm$  desviación estándar y (número total de mediciones).

p= nivel de significación en la comparación entre grupos (ANOVA).

Al comparar la longitud cervical entre las gestantes menores de 35 años y las que tenían entre 35 y 39 años, observamos una diferencia estadísticamente significativa hasta la semana 30. De modo que las gestantes menores de 35 años presentan valores menores de longitud cervical respecto a las gestantes entre 35-39 años. Al comparar las gestantes menores de 35 años con las mayores de 40 años encontramos diferencia estadísticamente significativa en los intervalos 15-17 y 24-26 de semana de gestación analizado (Tabla 24).

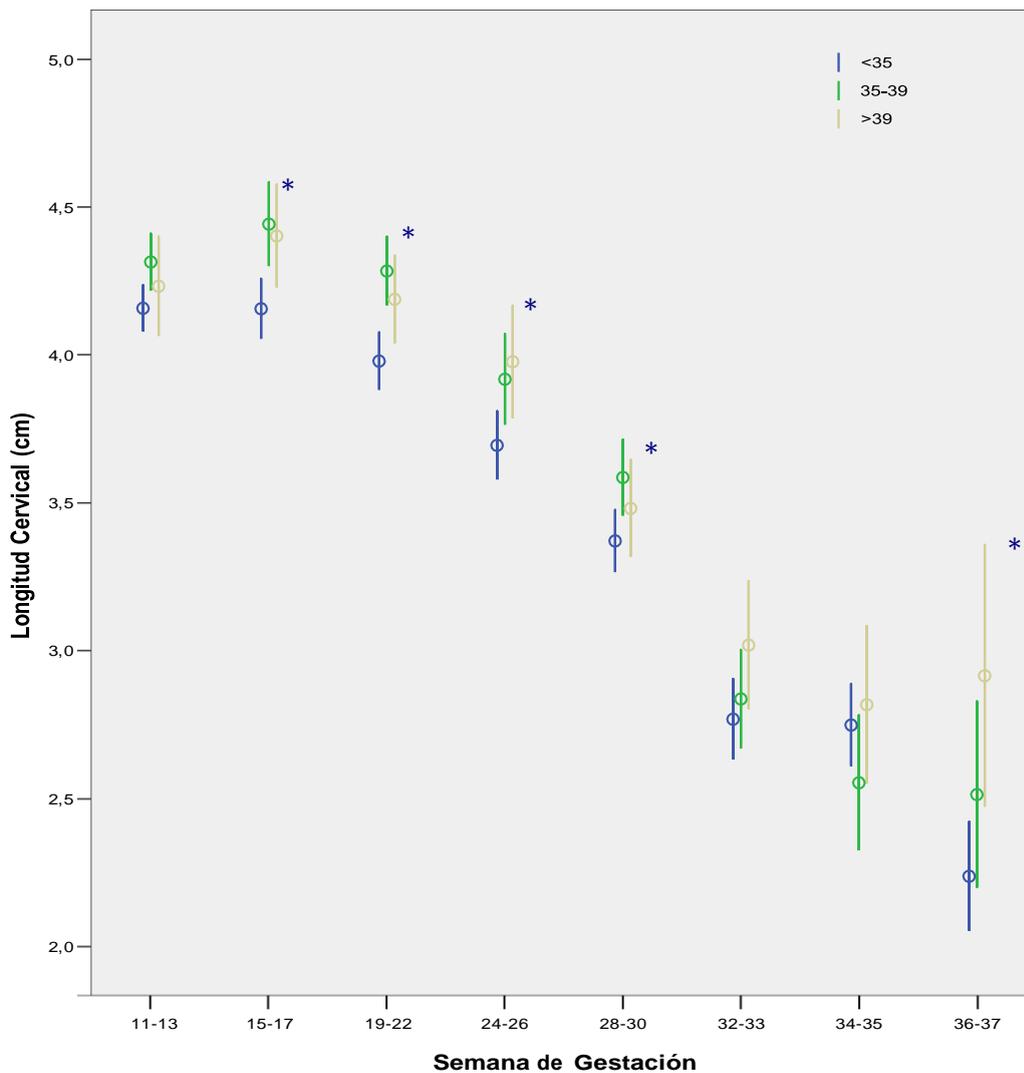
**Tabla 24. Comparación de la longitud cervical agrupados por edad materna en gestaciones gemelares por intervalos de semana de gestación.**

Edad (años)	Semana de gestación							
	11-13	15-17	19-22	24-26	28-30	32-33	34-35	36-37
<35 vs 35-39	<b>-0,15*</b>	<b>-0,28*</b>	<b>-0,30*</b>	<b>-0,22*</b>	<b>-0,21*</b>	-0,06	0,19	-0,27
< 35 vs ≥40	-0,07	<b>-0,24*</b>	-0,20	<b>-0,28*</b>	-0,11	-0,25	-0,06	<b>-0,67*</b>

Datos expresados como diferencias de medias

\* $p < 0.05$  Test t de Dunnett significativo en la comparación de <35 años con 35-39 años y  $\geq 40$  años en cada intervalo de gestación.

En la **Figura 25** se muestra la representación gráfica de la comparativa entre gestaciones gemelares agrupadas por edad materna en la evolución de la longitud cervical durante la gestación por intervalos de semanas.



**Figura 25. Comparativa de la longitud cervical por semanas de gestación en embarazos gemelares en función del grupo de edad materna.**

Datos expresados como media (puntos) e intervalo de confianza al 95% (barras).

\*  $p < 0.05$  en comparativa entre grupos (ANOVA)

#### 4.1.5.5. INDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

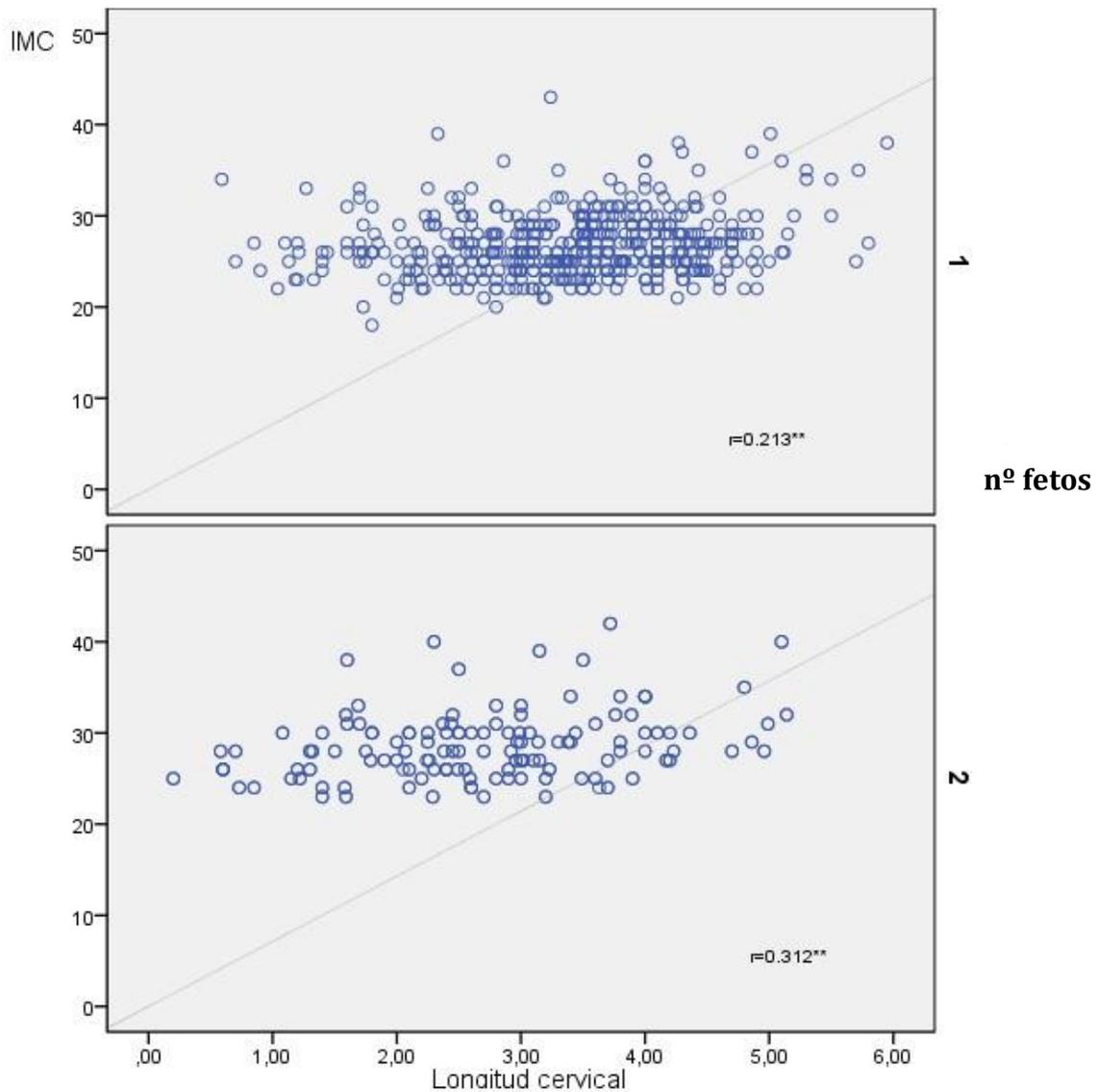
Cuando estudiamos la relación entre el IMC y la variación de la longitud cervical observamos como tanto en gestaciones únicas (1197 medidas válidas) como en gemelares (349 medidas válidas) existe una correlación positiva a lo largo de la gestación. De este modo, a mayor IMC mayor es la longitud cervical. Y aunque el comportamiento de esta correlación no difiere especialmente entre gestaciones únicas y gemelares, sí que se pierde en las primeras semanas de gestación en embarazos únicos (intervalos 11-13, 15-17) y en las últimas semanas de gestación en los embarazos gemelares (intervalo 36-37) (Tabla 25).

**Tabla 25. Coeficiente de correlación de Pearson entre el IMC y la longitud cervical por intervalos de semana de gestación**

<b>Intervalo de Semana gestación</b>	<b>Únicos N=1197</b>	<b>Gemelares N=349</b>
11-13	0,086	<b>0,182**</b>
15-17	0,059	<b>0,169**</b>
19-22	<b>0,106**</b>	<b>0,158**</b>
24-26	<b>0,151**</b>	<b>0,150**</b>
28-30	<b>0,168**</b>	<b>0,260**</b>
32-33	<b>0,165**</b>	<b>0,156**</b>
34-35	<b>0,213**</b>	<b>0,312**</b>
36-37	<b>0,217**</b>	0,170

\*\* p<0.01

En la **Figura 26** se muestra la representación gráfica de las correlaciones entre longitud cervical y el IMC medidas en las semanas 34-35.



**Figura 26. Correlación entre IMC y longitud cervical durante las semanas 34-35 de gestación en gestaciones únicas y gemelares.**

Se expresa con coeficiente de correlación de Pearson (r)  $^{**}p<0.01$

#### 4.1.5.5.1. GESTACIONES UNICAS

En la **Tabla 26** se observa la comparación de la longitud cervical de las gestaciones agrupadas por IMC:  $\leq 25$  Kg/m<sup>2</sup> (68%; N=820),  $>25 < 30$  Kg/m<sup>2</sup> (22%; N=262) y  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> (10%; n=115). En la comparación entre grupos se observa un aumento significativo de la longitud cervical a mayor IMC a partir del intervalo de semana de gestación 24-26 que se mantiene hasta el final de la gestación.

**Tabla 26. Comparación longitud cervical en función de IMC materna en gestaciones únicas agrupado por intervalos de la semana de gestación.**

Semana gestación	$\leq 25$ Kg/m <sup>2</sup> n=820	$>25 < 30$ Kg/m <sup>2</sup> n=262	$\geq 30$ Kg/m <sup>2</sup> n=115	p
11-13	3,99±0,44 (321)	4,05±0,49 (88)	4,08±0,61 (40)	0,485
15-17	4,08±0,61 (385)	4,24±0,73 (134)	4,17±0,68 (53)	0,200
19-22	4,22±0,65 (637)	4,26±0,78 (277)	4,34±0,84 (111)	0,226
24-26	3,91±0,69 (320)	4,08±0,85 (196)	4,34±0,79 (91)	<b>0,001</b>
28-30	3,82±0,75 (416)	4,03±0,84 (326)	4,17±0,81 (137)	<b>0,001</b>
32-33	3,56±0,86 (157)	3,57±0,89 (144)	3,65±0,87 (78)	<b>0,033</b>
34-35	3,25±0,92 (182)	3,39±0,91 (186)	3,64±0,96 (85)	<b>0,007</b>
36-37	3,12±0,91 (171)	3,21±0,95 (237)	3,60±0,94 (105)	<b>0,001</b>

Datos expresados como media  $\pm$  desviación estándar (Kg/m<sup>2</sup>) y (número total de mediciones).

Al comparar la longitud cervical en gestaciones únicas agrupadas por IMC (**Tabla 27**), observamos que no existen diferencias significativas entre las gestantes con IMC  $\leq 25$  kg/ m<sup>2</sup> y con IMC entre  $>25 < 30$  Kg/m<sup>2</sup>, excepto en el intervalo de semana 28-30 ( $p < 0,01$ ). Al comparar las gestantes con IMC entre  $>25 < 30$  Kg/m<sup>2</sup> y con IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, encontramos diferencias de media con significancia estadística en la comparación de las medidas a partir del intervalo 24-26 y se mantiene hasta el final de la gestación.

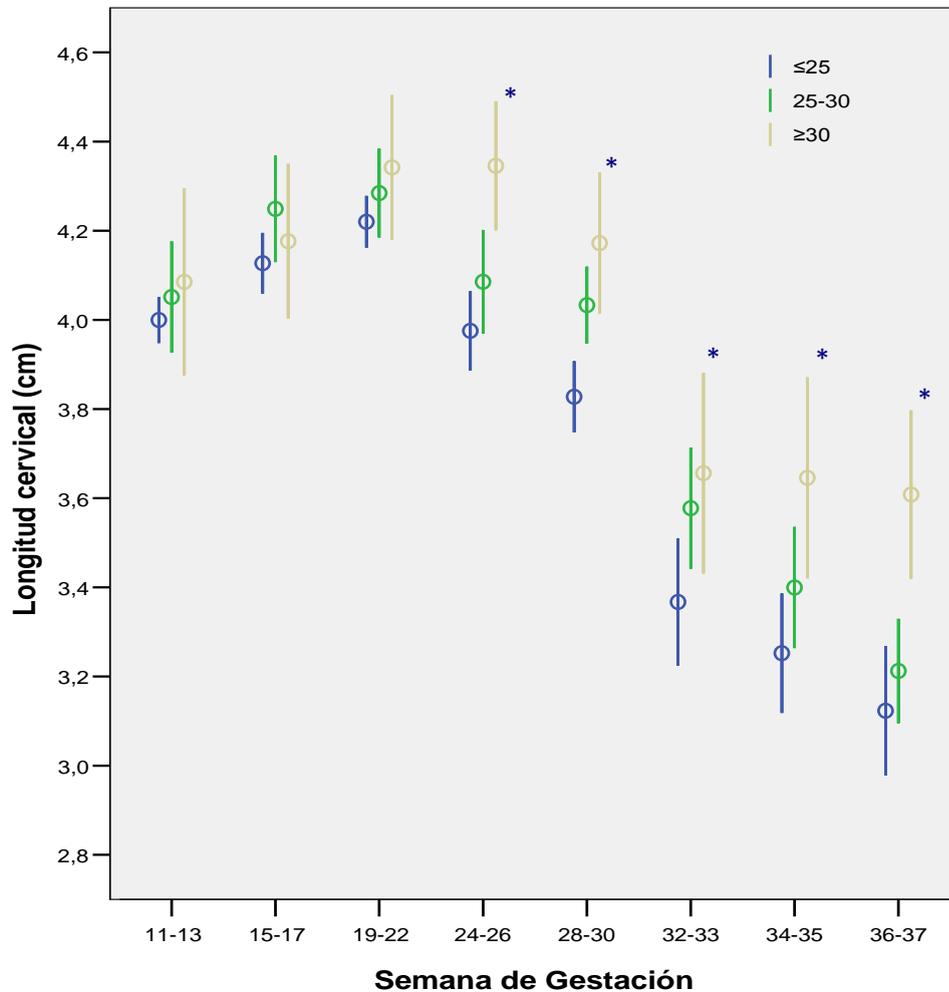
**Tabla 27. Comparación de la longitud cervical de gestantes agrupadas por IMC en gestaciones únicas por intervalos de semana de gestación.**

IMC	Semana de gestación							36-37
	11-13	15-17	19-22	24-26	28-30	32-33	34-35	
$\leq 25$ vs $>25 < 30$	0,05	-0,12	-0,06	-0,11	<b>-0,20*</b>	-0,21	-0,14	-0,08
$\leq 25$ vs $\geq 30$	-0,08	-0,04	-0,12	<b>-0,37*</b>	<b>-0,34*</b>	<b>-0,28*</b>	<b>-0,39*</b>	<b>-0,48*</b>

Datos expresados como diferencia de media (kg/m<sup>2</sup>)

\* $p < 0.05$  Test t de Dunnett significativo

De este modo, las gestantes con obesidad muestran claramente valores superiores de longitud cervical durante casi toda la gestación respecto a las gestantes con normopeso (**Figura 27**).



**Figura 27. Comparativa de la longitud cervical por IMC al inicio de gestación en embarazos únicos en función intervalo de semana de gestación**

Datos expresados como media (puntos) e intervalo de confianza al 95% (barras).

\* $p < 0.05$  en comparativa entre grupos (ANOVA)

#### 4.1.5.5.1. GESTACIONES GEMELARES

En la **Tabla 28** se observa la comparación de la longitud cervical de las gestaciones agrupadas por IMC:  $\leq 25$  Kg/m<sup>2</sup> (66%; N=231),  $>25<30$  Kg/m<sup>2</sup> (22%; N=78) y  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> (11%; n=40). En la comparación entre grupos se observa una significancia estadística entre grupos desde el inicio de la gestación (semanas 11-13) que se mantiene hasta casi el final de la gestación (semana 34-35). De este modo, a mayor grupo de IMC mayor es la longitud cervical de las gestantes.

**Tabla 28. Comparación longitud cervical en función de IMC materna en gestaciones gemelares agrupado por intervalos de la semana de gestación.**

Semana gestación	$\leq 25$ Kg/m <sup>2</sup> n= 231	$>25<30$ Kg/m <sup>2</sup> n= 78	$\geq 30$ Kg/m <sup>2</sup> n=40	p
11-13	4,16±0,56 (261)	4,22±0,59 (62)	4,50±0,69 (39)	<b>0,003</b>
15-17	4,22±0,72 (221)	4,46±0,73 (72)	4,52±0,76 (24)	<b>0,023</b>
19-22	4,09±0,76 (301)	4,12±0,9 (211)	4,48±0,99 (98)	<b>0,001</b>
24-26	3,72±0,82 (154)	3,90±0,85 (134)	4,06±0,91 (63)	<b>0,021</b>
28-30	3,29±0,95 (179)	3,48±0,94 (207)	3,84±0,91 (128)	<b>0,001</b>
32-33	2,69±1,04 (86)	2,81±1,02 (147)	3,05±0,99 (79)	<b>0,040</b>
34-35	2,30±1,01 (51)	2,64±1,01 (104)	2,99±1,03 (98)	<b>0,001</b>
36-37	2,40±1,10 (17)	2,46±0,82 (51)	2,66±0,90 (44)	0,504

Datos expresados como media  $\pm$  desviación estándar (Kg/m<sup>2</sup>) y (número total de mediciones). p= nivel de significancia en la comparación entre grupos (ANOVA)

Al comparar la longitud cervical en gestaciones gemelares agrupadas por IMC (**Tabla 29**), observamos que no existen diferencias significativas entre las gestantes con IMC  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup> y con IMC entre  $>25 < 30$  kg/m<sup>2</sup>, excepto en el intervalo 15-17 de gestación. Al comparar las gestantes con IMC entre  $>25 < 30$  kg/m<sup>2</sup> y con IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, encontramos diferencias estadísticas en la comparación de las medidas durante el intervalo 11-13 y a partir del intervalo 19-22 hasta la semana 34-35.

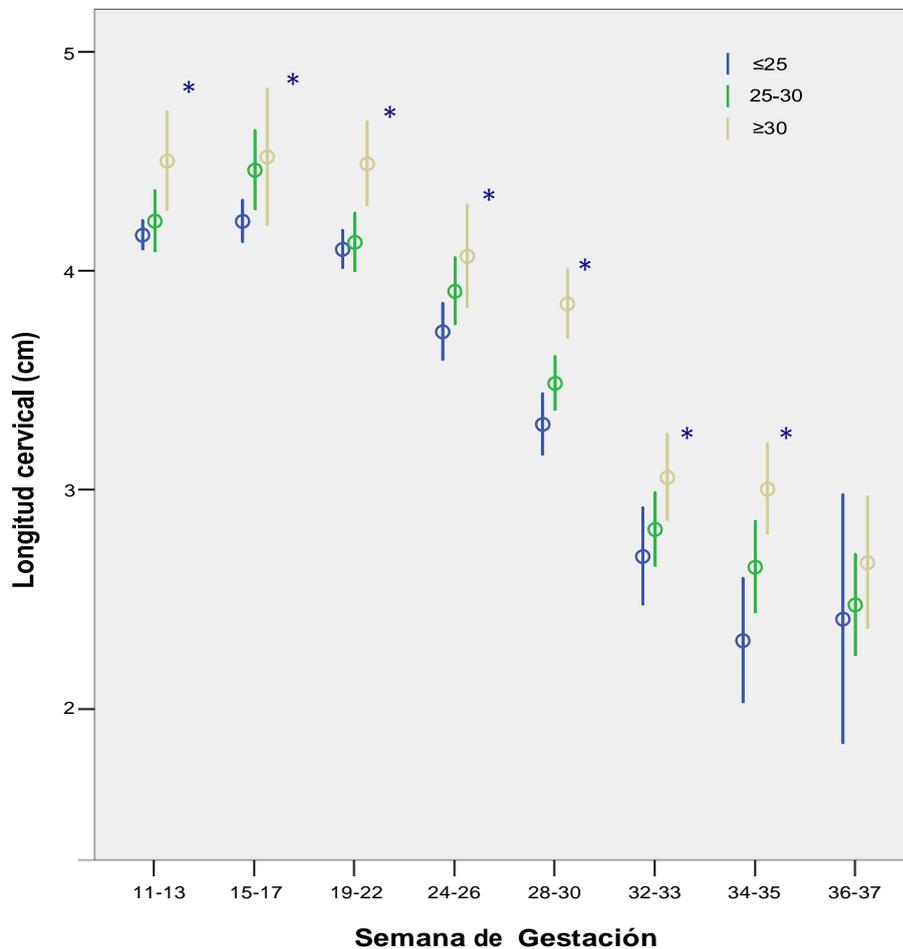
**Tabla 29. Comparación de la longitud cervical de gestantes agrupadas por IMC en gestaciones gemelares por intervalos de semana de gestación.**

IMC	Semana de gestación							
	11-13	15-17	19-22	24-26	28-30	32-33	34-35	36-37
IMC $\leq 25$ vs $>25 < 30$	-0,06	<b>-0,23*</b>	-0,03	0,18	-0,18	-0,12	-0,33	-0,06
IMC $\leq 25$ vs $\geq 30$	<b>-0,34*</b>	-0,29	<b>-0,39*</b>	<b>-0,34*</b>	<b>-0,55*</b>	<b>-0,36*</b>	<b>-0,69*</b>	-0,25

Datos expresados como diferencia medias (Kg/m<sup>2</sup>)

\* $p < 0.05$  Test t de Dunnett

De este modo, las gestantes gemelares con obesidad muestran claramente valores superiores de longitud cervical durante casi toda la gestación respecto a las gestantes con normopeso (**Figura 28**).



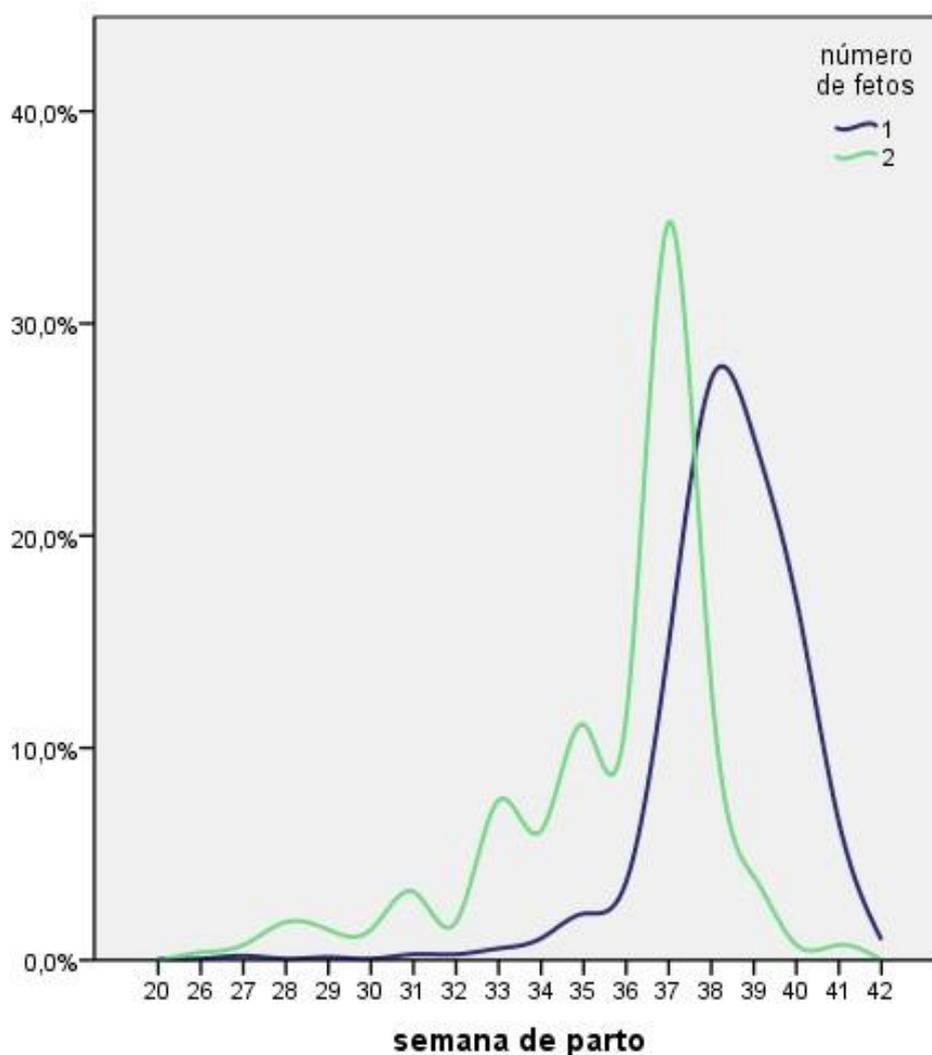
**Figura 28. Comparativa de la longitud cervical por IMC en embarazos gemelares en función del intervalo de semana de gestación**

Datos expresados como media (puntos) e intervalo de confianza al 95% (barras).

\* $p < 0.05$  en comparativa entre grupos (ANOVA)

## 4.2. PREDICCIÓN DEL PARTO PRETERMINO ESPONTÁNEO EN FUNCIÓN DE LA LONGITUD CERVICAL.

Al analizar la distribución de la semana de parto de las pacientes agrupadas por gestación única o gemelar, se observa como la distribución del momento del parto de las gestaciones únicas está desplazada hacia la derecha respecto a las gestaciones gemelares (**Figura 29**). Entre las gestaciones únicas la media de semana de parto fue  $38,3 \pm 1,8$  semanas, mientras que entre las gestaciones gemelares la media de semana de parto fue  $35,6 \pm 2,6$  semanas ( $p < 0.001$ ).

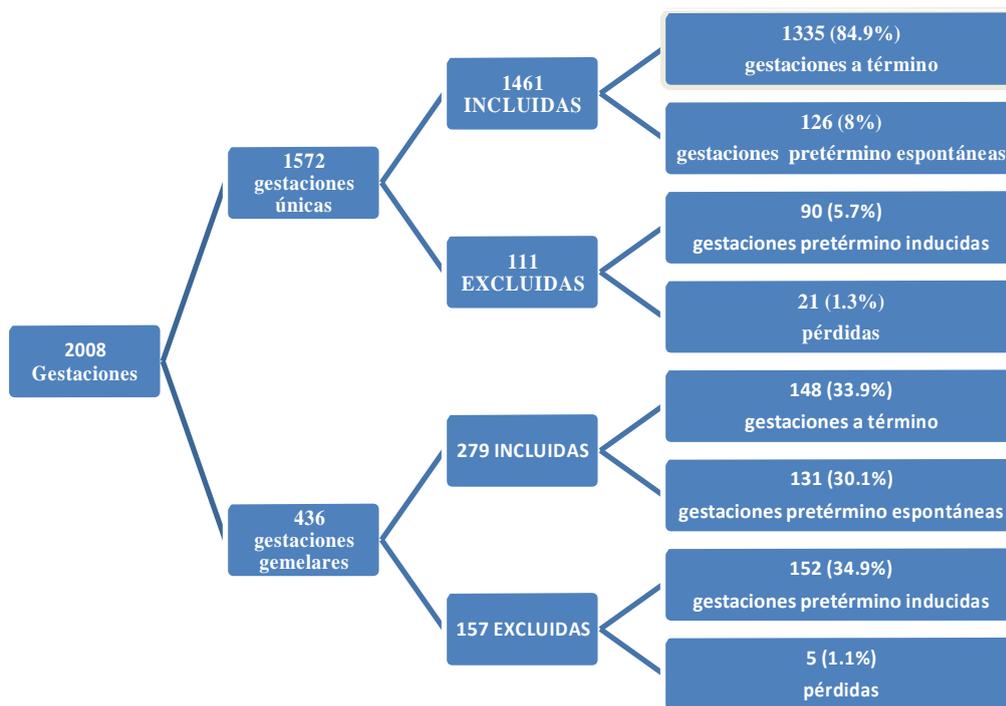


**Figura 29. Distribución de la semana de parto de las gestantes agrupadas por gestación única o gemelar.**

Datos expresados como % del total de cada grupo

Para el análisis de las variables de predicción de parto pretérmino espontáneo, excluimos los partos pretérminos yatrógenos (es decir, aquellos inducidos por motivos maternos o fetales).

De este modo, de las 1572 gestaciones únicas, excluimos 90 (5.7%) gestaciones pretérminos inducidas y 21 (1.3%) gestaciones por falta de datos del parto. Incluimos finalmente 1335 (84,9%) gestaciones únicas a término y 126 (8%) gestaciones con parto pretérmino espontáneo. Del total de 436 gestaciones gemelares, excluimos del análisis 152 (34.9%) gestaciones pretérminos inducidas y 5 (1.1%) gestaciones por falta de datos de parto. Incluimos finalmente 148 (33,9%) gestaciones gemelares a término y 131 (30,1%) gestaciones con parto pretérmino espontáneo (**Figura 30**).



**Figura 30. Distribución de la población estudiada en la predicción de parto pretérmino.**

En la tabla 30 se detalla el porcentaje de parto pretérmino tanto en gestaciones únicas como en gemelares, según semana de parto.

**Tabla 30. Distribución de partos pretérmino espontáneo según edad gestacional, agrupados en gestaciones únicas o gemelares.**

Semana de parto	Gestación única (n=1461)	Gestación gemelar (n=279)	P
<37	126 (8.6)	131 (46.9)	<b>&lt;0.0001</b>
<34	25 (1.7)	51 (18.3)	<b>&lt;0.001</b>
<32	13 (0.9)	25 (9)	<b>&lt;0.001</b>
<28	5 (0.3)	3 (1.1)	0.097

Datos expresados como número (%)

Se observa como la proporción de partos pretérminos espontáneos fue del 8,6 % en gestaciones únicas y del 46,9%, en gestaciones gemelares. De este modo, el riesgo de parto pretérmino espontáneo fue 9 veces mayor en gestaciones gemelares que en únicas (OR 9,37 IC 95% 6,96-12,63). Esta diferencia también se observó de forma significativa entre gestaciones únicas y gemelares cuando comparamos los partos pretérmino espontáneos antes de la semana 34 (OR 12,84, IC 95% 7,80-21,15) y antes de la semana 32 (OR 10,96; IC 95% 5,53-21,71). Por el contrario, no se observó una diferencia significativa en la proporción de partos pretérmino espontáneos de menos de 28 semanas (OR 3,16; IC 95% 0,75-13,32), probablemente por el escaso número de gestaciones antes de la semana 28.

#### 4.2.1. VARIABLES PREDICTORAS DE PARTO PRETERMINO ESPONTANEO EN GESTACIONES UNICAS

En la **tabla 31** se observa el análisis univariante de las principales variables epidemiológicas en la predicción de parto pretérmino espontáneo antes de las semanas 37, 34, 32 y 28.

Cuando analizamos la **edad de la madre** en el primer trimestre de gestación como factor de riesgo de parto pretérmino espontáneo, encontramos como a mayor edad, mayor es el riesgo de parto prematuro espontáneo. Aunque esta tendencia se observa en la predicción de parto pretérmino espontáneo antes de la semana 37, 34 y 28, sólo alcanza significación estadística en la predicción de parto pretérmino espontáneo antes de la semana 32 (OR 1.14, IC95% 1.02-1.27).

El índice de masa corporal (IMC) se asocia significativamente con un riesgo aumentado de parto pretérmino espontáneo antes de la semana 32 (OR 0,78; IC 95% 0,62-0,97) y 28 (OR 0,59; IC 95% 0,38-0,93). De este modo, a menor IMC mayor es el riesgo de parto pretérmino espontáneo antes de la semana 32 y 28.

Se observa como el **tabaquismo activo** en el momento de la concepción no predice el parto pretérmino espontáneo antes de la semana 37 y 34.

La presencia de **malformaciones uterinas** no predijeron el parto pretérmino espontáneo en ninguno de los periodos analizados, si bien fue muy escaso el número de pacientes con anomalías uterinas.

Las **mujeres nulíparas** presentaron mayor riesgo de sufrir un parto pretérmino espontáneo (antes de la semana 37) respecto a las mujeres con partos previos (OR 1.60; IC 95% 1.05-2.46). Cuando se analiza este riesgo en la prematuridad antes de la semana 34,32 ó 28 no se alcanzó significación estadística.

Las pacientes que habían sufrido **abortos en gestaciones previas** no presentaron un riesgo aumentado de parto pretérmino espontáneo en ninguno de los periodos analizados.

Cuando analizamos el riesgo de prematuridad en función de haber sufrido un parto pretérmino en gestaciones previas observamos como existe una clara relación. De este modo, las gestantes con partos pretérminos previos, presentan un riesgo aumentado de parto antes de la semana 37 (OR 6.23; IC95% 3.70-10.47), semana 34 (OR 7.70; IC 95% 3.11-19.06) y semana 32 (OR 5.65; IC95% 1.52-20.79). En la predicción de parto antes de la semana 28 se mantiene este riesgo aumentado, pero sin alcanzar significación estadística, probablemente debido a la baja incidencia de gestaciones tan prematuras.

**Tabla 31. Análisis univariante de variables epidemiológicas en la predicción de parto pretérmino espontáneo antes de semana 37, 34, 32 y 28 en gestaciones únicas (n=1461)**

	<b>Semana de parto</b>			
	<b>&lt;37</b>	<b>&lt;34</b>	<b>&lt;32</b>	<b>&lt;28</b>
<b>Edad</b>	1.01 (0.97-1.05 )	1.02 (0.94-1.11 )	<b>1.14</b> <b>(1.02-1.27)*</b>	1.13 (0.95-1.34 )
<b>IMC</b>	0.98 (0.92-1.04)	0.90 (0.79-1.03)	<b>0.78</b> <b>(0.62-0.97)*</b>	<b>0.59</b> <b>(0.38-0.93)</b>
<b>Tabaquismo</b>	0.65 (0.36-1.07)	0.60 (0.17-2.02)	-	-
<b>Malformación uterina</b>	0.84 ( 0.19-3.61)	-	-	-
<b>Nuliparidad</b>	<b>1.60</b> <b>(1.05-2.46)*</b>	1.27 (0.52-3.07)	0.57 (0.19-1.71)	0.32 (0.05-1.96)
<b>Abortos previos</b>	0.92 (0.62-1.37)	1.38 (0.61-3.09)	1.77 (0.59-5.30)	1.37 (0.23-8.23)
<b>Parto pretérmino previo</b>	<b>6.23</b> <b>(3.70-10.47)**</b>	<b>7.70</b> <b>(3.11-19.06)**</b>	<b>5.65</b> <b>(1.52-20.97)**</b>	4.60 (0.50-41.69)

IMC: índice masa corporal. Datos expresados como Odds Ratio (intervalo de confianza al 95%) \*p<0.05 \*\*p<0.01

La **influencia de la forma de concepción** en la predicción de parto pretérmino espontáneo en los distintos periodos estudiados es escasa. En la **tabla 32** se muestra la proporción de partos pretérminos espontáneos en los distintos periodos analizados en función del método de concepción, no observándose un aumento significativo de la proporción de partos pretérminos espontáneos en las concepciones asistidas.

Cuando analizamos la influencia de las distintas técnicas de reproducción asistida, se encuentran algunas diferencias, aunque sin alcanzar significación estadística. De este modo, las gestaciones obtenidas mediante ovodonación presentan con mayor frecuencia partos espontáneos antes de la semana 37 (9.6%), respecto a aquellas obtenidas mediante IAH (7.0%) o FIV-ICSI (7.5%). Esta tendencia a presentar las gestaciones mediante ovodonación mayor frecuencia de parto prematuro espontáneo se mantiene en el análisis de parto antes de la semana 34 y 32, pero sin alcanzar significación estadística.

**Tabla 32. Análisis univariante de la influencia del método de concepción en la predicción de parto pretérmino espontáneo antes de semana 37, 34, 32 y 28 en gestaciones únicas**

Tipo de concepción	n	Semana de parto			
		<37	<34	<32	<28
<b>Natural</b>	564	53 (9.4)	7 (1.2)	4 (0.7)	2 (0.2)
<b>Asistida</b>	897	73 (8.1)	18 (2.0)	9 (1.0)	3 (0.3)
- <b>IAH</b>	129	9 ( 7.0)	4 (3.1)	1 ( 0.8)	0 (0)
- <b>FIV-ICSI</b>	477	36 (7.5)	6 (1.3)	3 (0.6)	2 ( 0.4)
- <b>Ovodonación</b>	291	28 (9.6)	8 (2.7)	5 (1.7)	1 (0.3)

Datos expresados como n (%) p>0.05

#### **4.2.2. VARIABLES PREDICTORAS DE PARTO PRETERMINO ESPONTÁNEO EN GESTACIONES GEMELARES.**

Al estudiar como se comportan estas variables epidemiológicas en la predicción del parto pretérmino espontáneo en gestaciones gemelares, encontramos algunas diferencias respecto a las gestaciones únicas. Dada la escasa proporción de partos antes de la semana 28, no se ha podido realizar un análisis predictivo de riesgo de todas las variables cualitativas en función de la prematuridad antes de la semana 28 (**Tabla 33**).

Cuando analizamos la edad de la madre en el primer trimestre de gestación como factor de riesgo de parto pretérmino espontáneo, observamos que aunque sin alcanzar significación estadística, a menor edad mayor riesgo de parto prematuro espontáneo antes de la semana 37, 34, 32 y 28.

El IMC no se asocia significativamente con un riesgo aumentado de parto pretérmino espontáneo en ninguno de los periodos analizados.

Se observa como el tabaquismo activo en el momento de la concepción no se relaciona con mayor riesgo de parto prematuro espontáneo en gestaciones gemelares.

La presencia de malformaciones uterinas no aumentó el riesgo de parto pretérmino espontáneo en ninguno de los periodos analizados, aunque el número de pacientes con anomalías uterinas fue muy escaso.

El hecho de ser primigesta o haber sufrido abortos en gestaciones previas tampoco aumento el riesgo de parto pretérmino espontáneo en ninguno de los periodos analizados.

Al igual que ocurre en gestaciones únicas, cuando analizamos el riesgo de prematuridad en función de haber sufrido un parto pretérmino en gestaciones previas observamos como existe una clara relación. De este modo, las gestantes con partos pretérminos previos presentan un riesgo aumentado

9.4 veces de parto espontáneo antes de la semana 37 (OR 9.44; IC 95% 2.11-42.28). Este riesgo aumentado, aunque se mantiene en la prematuridad antes de la semana 34 y 32, no alcanza significación estadística.

**Tabla 33. Análisis univariante de variables epidemiológicas en la predicción de parto pretérmino espontáneo antes de la semana 37, 34, 32 y 28 en gestaciones gemelares (n=279)**

	Semana de parto			
	<37	<34	<32	<28
<b>Edad</b>	0.95 (0.90-1.01)	0.94 (0.87-1.01)	0.93 (0.84-1.03)	0.82 (0.60-1.13)
<b>IMC</b>	0.97 (0.90-1.05)	0.97 (0.88-1.08)	0.95 (0.82-1.09)	1.15 (0.90-1.47)
<b>Tabaquismo</b>	0.94 (0.53-1.67)	0.97 (0.46-2.04)	0.65 (0.21-1.99)	1.80 (0.16-20.19)
<b>Malformación uterina</b>	1.13 (0.15-8.15)	1.50 (0.15-4.72)	3.48 (0.34-34.82)	-
<b>Nulipara</b>	0.69 (0.36-1.33)	0.76 (0.35-1.67)	1.53 (0.43-5.35)	-
<b>Abortos previos</b>	1.18 (0.68-2.02)	1.56 (0.80-3.03)	1.30 (0.53-3.16)	1.35 (0.12-15.14)
<b>Parto pretérmino</b>	<b>9.44</b> <b>(2.11-42.28)*</b>	1.89 (0.69-5.14)	1.07 (0.23-4.91)	0.98 (0.97-1.00)

Datos expresados como Odd Ratio (intervalo de confianza al 95%) \*p<0.01

Al igual que ya observamos en las gestaciones únicas, la influencia de la forma de concepción en la predicción de parto pretérmino espontáneo gemelar en los distintos periodos estudiados es escasa. Cuando analizamos el valor predictivo de la reproducción asistida en la predicción de parto pretérmino, no observamos un mayor riesgo de prematuridad espontánea en ningún periodo estudiado (<37 y <34 semanas).

Cuando realizamos un análisis de las distintas técnicas de reproducción asistida, tampoco observamos diferencias significativas (**Tabla 34**). De este modo, las distintas técnicas de reproducción asistida presentan frecuencias similares de prematuridad espontánea para las semanas 37, 34 y 32.

**Tabla 34. Análisis univariante de los métodos de concepción en la predicción de parto pretérmino espontáneo antes de semana 37, 34, 32 y 28 en gestaciones gemelares**

Tipo de concepción	n	Semana de parto			
		<37	<34	<32	<28
<b>Natural</b>	9	4 (44.4)	3 (33.3)	0 (0)	0 (0)
<b>Asistida</b>	270	127 (47.0)	48 (17.7)	25 (9.2)	3 (1.1)
- <b>IAH</b>	26	16 (61.5)	4 (15.4)	3 (11.5)	0 (0)
- <b>FIV-ICSI</b>	153	70 (45.8)	29 (19)	16 (10.5)	2 (1.3)
- <b>Ovodonación</b>	91	41 (45.1)	15 (18.3)	6 (6.6)	1 (1.1)

Datos expresados como n (%) \*p > 0.05

## **4.2.3. LONGITUD CERVICAL COMO VARIABLE PREDICTORA DE PARTO PRETERMINO ESPONTANEO**

### **4.2.3.1. GESTACIONES UNICAS**

En la **tabla 35** se muestran los Odds Ratio de la medida de la longitud cervical en cada intervalo de semana de gestación para la predicción de parto pretérmino espontáneo antes de la semana 37, 34, 32 y 28 en gestaciones únicas. Las odd ratio inferiores a 1 implican que la mayor longitud cervical predice un menor riesgo de parto pretérmino espontáneo (efecto protector).

En la predicción del parto espontáneo antes de la semana 37, la menor longitud cervical determina un mayor riesgo significativo de parto pretérmino espontáneo a partir de la semana 15 y se mantiene hasta la semana 35. Como es de esperar, es en las últimas semanas de gestación en donde se observa una mayor significación clínica. De este modo, la mayor longitud cervical en las semanas 32 y 33 presenta el menor riesgo de parto pretérmino espontáneo (OR más baja) respecto al resto de períodos gestacionales analizados (OR 0.28; IC95% 0.19-0.41). Por el contrario, la mayor longitud cervical en semanas 11 a 13 es la que presenta peor predicción de parto pretérmino espontáneo (OR más alta) de todos los periodos gestacionales analizados. Durante el segundo trimestre, las mediciones de las semanas 19 a 22 predicen de forma significativa el riesgo de parto pretérmino antes de la semana 37 en gestaciones únicas (OR 0.47; IC95% 0.36-0.61).

**En la predicción del parto** espontáneo **antes de la semana 34**, la menor longitud cervical determina un riesgo significativo de parto pretérmino espontáneo durante todas las semanas de gestación analizados. Como ya se observó en la predicción del parto antes de la semana 37, en las últimas semanas de gestación es donde se observa una mayor significación clínica en la predicción de parto pretérmino antes de la semana 34. De este modo, la mayor longitud cervical en las semanas 32 y 33 es la que mejor predice (OR más baja) un menor riesgo de parto pretérmino espontáneo antes de la semana 34 con respecto al resto de períodos gestacionales (OR 0.17; IC95% 0.05-0.60). Por el contrario, las mediciones durante las semanas 15 a 17 son

las que presentan peor predicción de todo el periodo gestacional sin alcanzar significación estadística. Al igual que observamos en la predicción de parto pretérmino antes de la semana 37, durante el segundo trimestre, las mediciones de las semanas 19 a 22 predicen de forma significativa el riesgo de parto pretérmino antes de la semana 34 en gestaciones únicas (OR 0.30; IC95% 0.20-0.47).

**En la predicción del parto antes de la semana 32**, la menor longitud cervical determina un riesgo significativo de parto pretérmino espontáneo exclusivamente durante las semanas 19 a 26. A diferencia de lo observado previamente en la predicción del parto pretérmino antes de la semana 37 y 34, en donde las mediciones previas al parto son las que mejor predicen el riesgo de prematuridad, en la predicción de parto antes de la semana 32, el periodo que incluye las semanas 28 y 30, el Odd Ratio no muestra significación en la predicción de parto antes de la semana 32. Al igual que observamos en la predicción de parto pretérmino antes de la semana 37 ó 34, durante el segundo trimestre, las mediciones de las semanas 19 a 22 predicen de forma significativa el riesgo de parto pretérmino antes de la semana 32 en gestaciones únicas (OR 0.27; IC95% 0.16-0.46).

A pesar de la escasa incidencia de partos prematuros espontáneos antes de la semana 28, la medición de la longitud cervical en las semanas 24 a 26 predice el riesgo de prematuridad antes de la semana 28 (OR 0.16; IC95% 0.05-0.46), no así los demás intervalos de medición.

**Tabla 35. Análisis univariante de la longitud cervical en la predicción de parto pretérmino espontáneo antes de semana 37, 34, 32 y 28 en gestaciones únicas agrupadas por intervalo de semana de gestación**

Semana gestación	n	Semana de parto			
		<37	<34	<32	<28
11-13	583	0.89 (0.49-1.60)	<b>0.20</b> <b>(0.04-0.89)*</b>	0.67 (0.23-1.03)	1.43 (0.02-1.22)
15-17	682	<b>0.54</b> <b>(0.36-0.80)**</b>	<b>0.35</b> <b>(0.16-0.76)**</b>	0.38 (0.14-1.00)	0.14 (0.001-1.16)
19-22	1205	<b>0.47</b> <b>(0.36-0.61)**</b>	<b>0.30</b> <b>(0.20-0.47)**</b>	<b>0.27</b> <b>(0.16-0.46)**</b>	0.38 (0.13-1.13)
24-26	720	<b>0.41</b> <b>(0.30-0.56)**</b>	<b>0.29</b> <b>(0.17-0.48)**</b>	<b>0.16</b> <b>(0.08-0.32)**</b>	<b>0.16</b> <b>(0.05-0.46)**</b>
28-30	1022	<b>0.46</b> <b>(0.35-0.61)**</b>	<b>0.42</b> <b>(0.22-0.79)**</b>	0.63 (0.16-2.39)	-
32-33	474	<b>0.28</b> <b>(0.19-0.41)**</b>	<b>0.17</b> <b>(0.05-0.60)**</b>	-	-
34-35	552	<b>0.34</b> <b>(0.23-49)**</b>	-	-	-

n expresa número de mediciones de longitud cervical

Datos expresados como Odd Ratio (intervalo confianza 95%)

\*p<0.05 \*\*p<0.01

#### 4.2.3.2. GESTACIONES GEMELARES

En la **tabla 36** se muestra el análisis de riesgo de parto pretérmino espontáneo de la medida de la longitud cervical en cada intervalo de semana de gestación en la predicción de parto gemelar espontáneo antes de la semana 37, 34, 32 y 28.

Al igual que observamos en gestaciones únicas, en la **predicción del parto pretérmino espontáneo antes de la semana 37**, a menor longitud cervical mayor riesgo de parto pretérmino espontáneo desde el primer trimestre de la gestación (semana 11 a 13) y se mantiene hasta la semana 35. Durante el segundo trimestre, aunque muestran menor valor predictivo que durante el tercer trimestre, las mediciones de las semanas 19 a 22 predicen de forma significativa el riesgo de parto pretérmino espontáneo antes de la semana 37 en gestaciones gemelares( OR 0.61, IC95% 0.49-0.76).

En la **predicción del parto pretérmino espontáneo antes de la semana 34**, la menor longitud cervical asocia un riesgo significativo de parto pretérmino espontáneo durante todos los periodos gestacionales analizados. Como ya se observó en la predicción del parto en gestaciones únicas, en las últimas semanas de gestación es donde se observa una mayor predicción de parto pretérmino espontáneo antes de la semana 34. De este modo, la medición de la longitud cervical en las semanas 32 - 33 presenta el menor odds ratio de todos los periodos gestacionales analizados (OR 0.24, IC95% 0.13-.41). Durante el segundo trimestre, aunque muestran menor valor predictivo que durante el tercer trimestre, las mediciones de las semanas 19 a 22 predicen de forma significativa el riesgo de parto pretérmino espontáneo antes de la semana 34 en gestaciones gemelares (OR 0.44, IC95% 0.34-0.57).

En la **predicción del parto pretérmino espontáneo antes de la semana 32**, la menor longitud cervical también predice un riesgo significativo de parto pretérmino espontáneo antes de la semana 32 durante todo los periodos gestacionales estudiados. El periodo que incluye las semanas 24 a 26 muestra el mejor momento para la medición de la longitud cervical como

predictor de prematuridad antes de la semana 32 (OR 0.16 0.08-0.31). Al igual que observamos en la predicción de parto pretérmino antes de la semana 37 ó 34, durante el segundo trimestre, las mediciones de las semanas 19 a 22 predicen de forma significativa el riesgo de parto pretérmino espontáneo antes de la semana 32 (OR 0.42; IC95% 0.31-0.56).

A diferencia de lo observado en partos únicos, en gestaciones gemelares, la predicción de parto prematuro antes de la semana 28 mediante la medición de la longitud cervical mostró significación estadística durante toda la gestación. Además, es en la predicción de parto antes de la semana 28 donde la medición de la longitud cervical alcanza mayor poder estadístico respecto al análisis de la prematuridad antes de la semana 37, 34 ó 32. El periodo que incluye las semanas 24 a 26 muestra el mejor momento para la medición de la longitud cervical como predictor de prematuridad antes de la semana 28 (OR 0.07; IC95% 0.01-0.57), al igual que observamos en la predicción de parto pretérmino espontáneo gemelar antes de la semana 32. Las mediciones de las semanas 19 a 22 predicen de forma significativa el riesgo de parto pretérmino espontáneo gemelar antes de la semana 28 (OR 0.14; IC95% 0.06-0.35).

**Tabla 36. Análisis univariante de la longitud cervical en la predicción de parto pretérmino antes de semana 37, 34, 32 y 28 en gestaciones gemelares agrupadas por intervalo de semana de gestación**

Semana gestación	n	Semana de parto			
		<37	<34	<32	<28
11-13	284	<b>0.42</b> (0.27-0.65)**	<b>0.33</b> (0.18-0.58)**	<b>0.27</b> (0.13-0.55)**	<b>0.02</b> (0.003-0.29)**
15-17	269	<b>0.71</b> (0.52-0.97)*	<b>0.59</b> (0.38-0.92)*	<b>0.43</b> (0.22-0.83)*	-
19-22	501	<b>0.61</b> (0.49-0.76)**	<b>0.44</b> (0.34-0.57)**	<b>0.42</b> (0.31-0.56)**	<b>0.14</b> (0.06-0.35)**
24-26	285	<b>0.47</b> (0.35-0.65)**	<b>0.32</b> (0.21-0.47)**	<b>0.16</b> (0.08-0.31)**	<b>0.07</b> (0.009-0.57)**
28-30	408	<b>0.60</b> (0.48-0.74)**	<b>0.48</b> (0.36-0.63)**	<b>0.45</b> (0.28-0.73)**	-
32-33	262	<b>0.45</b> (0.33-0.61)**	<b>0.24</b> (0.13-0.41)**	-	-
34-35	225	<b>0.50</b> (0.36-0.68)**	-	-	-

n expresa número de mediciones de longitud cervical

Datos expresados como Odd Ratio (intervalo confianza 95%)

\*p<0.05 \*\*p<0.01

#### 4.2.4. CURVAS ROC DE LONGITUD CERVICAL EN GESTACIONES UNICAS

Para valorar la precisión de la medición de la longitud cervical como predictor de parto pretérmino espontáneo en gestaciones únicas, analizamos el área bajo la curva ROC de la longitud cervical en la predicción de parto pretérmino espontáneo antes de la semana 37, 34, 32 y 28, en los distintos intervalos de medición durante la gestación (**Tabla 37**).

Se considera que un área bajo la curva ROC es significativa ( $p < 0.05$ ) cuando es mayor de 0.50 y sus intervalos de confianza del 95% no incluyen el 0.50.

**En la predicción del parto antes de la semana 37** observamos que el área bajo la curva ROC se sitúa entre 0.51 y 0.77 en función de la semana de medición de la longitud cervical. La medición de la longitud cervical en las semanas 32 y 33 son las que muestran mejor área bajo la curva ROC (0.77, IC95% 0.70-0.84). Las mediciones durante las semanas 19 a 22 mostraron un área bajo la curva de 0.66 (IC95% 0.60-0.71).

**En la predicción del parto antes de la semana 34** observamos que el área bajo la curva ROC se sitúa entre 0.68 y 0.90 en función de la semana de medición de la longitud cervical. La medición de la longitud cervical en las semanas 32 y 33 son las que muestran mejor área bajo la curva ROC (0.90, IC95% 0.81-1.00). Las mediciones durante las semanas 19 a 22 mostraron un área bajo la curva de 0.73 (IC95% 0.62-0.84).

**En la predicción del parto antes de la semana 32** observamos que el área bajo la curva ROC se sitúa entre 0.71 y 0.94 en función de la semana de medición de la longitud cervical. La medición de la longitud cervical en las semanas 24 y 26 son las que muestran mejor área bajo la curva ROC (0.94, IC95% 0.89-0.99). La medición de la longitud cervical en las semanas 19 a 22 mostraron un área bajo la curva ROC de 0.82 (IC95% 0.70-0.93).

**En la predicción del parto antes de la semana 28** observamos que el área bajo la curva ROC se sitúa entre 0.65 y 0.98 en función de la semana de medición de la longitud cervical. La medición de la longitud cervical en las semanas 24 y 26 son las que muestran mejor área bajo la curva ROC (0.98, IC95% 0.9-0.99) Las mediciones durante las semanas 19 a 22 mostraron un área bajo la curva de 0.78 (IC95% 0.51-1.00).

**Tabla 37. Area bajo la curva ROC de la predicción de parto pretérmino antes de la semana 37, 34, 32 y 28 de la longitud cervical en distintos intervalos de gestación en embarazos únicos.**

Semana gestación	n	Parto pretérmino espontáneo			
		<37	<34	<32	<28
11-13	580	0.51 (0.42-0.61)	<b>0.71**</b> (0.57-0.86)	<b>0.76**</b> (0.60-0.92)	0.65 (0.45-0.85)
15-17	672	<b>0.63*</b> (0.56-0.70)	<b>0.71**</b> (0.59-0.84)	<b>0.71*</b> (0.52-0.90)	<b>0.97**</b> (0.95-0.98)
19-22	1190	<b>0.66**</b> (0.60-0.71)	<b>0.73**</b> (0.62-0.84)	<b>0.82**</b> (0.70-0.93)	0.78 (0.51-1.00)
24-26	712	<b>0.71**</b> (0.64-0.77)	<b>0.75**</b> (0.60-0.89)	<b>0.94**</b> (0.89-0.99)	<b>0.98**</b> (0.97-0.99)
28-30	1008	<b>0.66**</b> (0.60-0.72)	<b>0.68*</b> (0.52-0.85)	0.59 (0.17-1.00)	-
32-33	469	<b>0.77**</b> (0.70-0.84)	<b>0.90**</b> (0.81-1.00)	-	-
34-35	544	<b>0.74**</b> (0.66-0.82)	-	-	-

n expresa número de mediciones de longitud cervical

Datos expresados como área bajo la curva ROC y su intervalo de confianza al 95%

\*p<0.05 \*\*p<0.01

#### 4.2.4.1. ANALISIS PREDICTIVO DE PARTO ESPONTANEO ANTES DE LA SEMANA 37 DURANTE EL INTERVALO DE 19 A 22 SEMANAS EN GESTACIONES ÚNICAS.

La incidencia de parto espontáneo antes de la semana 37 fue del 8,6% (126/1461).

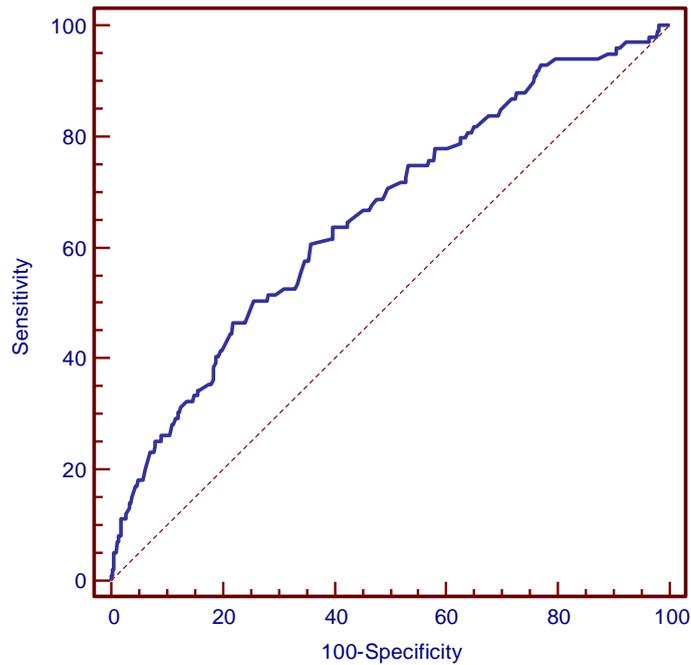
En la tabla 38 se observa la rentabilidad diagnóstica medida mediante sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud (likelihood ratio) positivo (LR+) y negativo (LR -) y valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) por percentiles de la longitud cervical de la muestra, durante las semanas 19 a 22 de gestación, en la predicción del parto antes de la semana 37. Consideramos el percentil 5 (3,1 cm) como punto de corte clínicamente óptimo, mostrando una sensibilidad: 17%; especificidad: 96%; +LR: 3,81; -LR: 0,87; VPP: 26%; VPN: 93%.

**Tabla 38. Rentabilidad diagnóstica de la longitud cervical en la semana 19-22 para el diagnóstico de parto pretérmino antes de la semana 37.**

Longitud cervical	Percentil	S (%)	E (%)	LR+	LR-	VPP (%)	VPN (%)
2,80	3	11,12	98,52	6,32	0,90	37,5	92,2
3,10	5	17,17	95,50	3,81	0,87	25,8	92,7
3,31	10	26,26	90,90	2,89	0,81	20,8	93,1
3,65	20	39,39	81,16	2,09	0,75	16,0	93,6
3,87	30	51,52	71,60	1,81	0,68	14,2	94,2
4,00	40	61,62	60,75	1,57	0,63	12,5	94,6
4,18	50	66,67	54,69	1,47	0,61	11,8	94,7
4,35	60	77,78	41,45	1,33	0,54	10,8	95,3
4,54	70	83,84	31,80	1,23	0,51	10,1	95,6
4,80	80	93,94	20,40	1,18	0,30	9,7	97,4
5,20	90	94,95	9,83	1,05	0,51	8,7	95,5
5,54	95	95,95	6,53	1,02	0,45	7,7	92,5

S: sensibilidad, E: especificidad; LR: likelihood ratio; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

En la **figura 31** observamos la curva ROC en la predicción de parto pretérmino espontáneo antes de la semana 37 de la longitud cervical en semana 19-22 en gestaciones únicas. El área bajo la curva ROC fue de 0,66 (IC 95%: 0,60 a 0,71) con una p de 0,001.



**Figura 31; Curva ROC de la longitud cervical a las 19-22 semanas para la predicción del parto pretérmino espontáneo (<37 semanas) en embarazos únicos.**

#### 4.2.4.2. ANALISIS PREDICTIVO DE PARTO ESPONTANEO ANTES DE LA SEMANA 34 DURANTE EL INTERVALO DE 19 A 22 SEMANAS EN GESTACIONES ÚNICAS.

La incidencia de parto espontáneo antes de la semana 34 fue del 1.7% (25/1461).

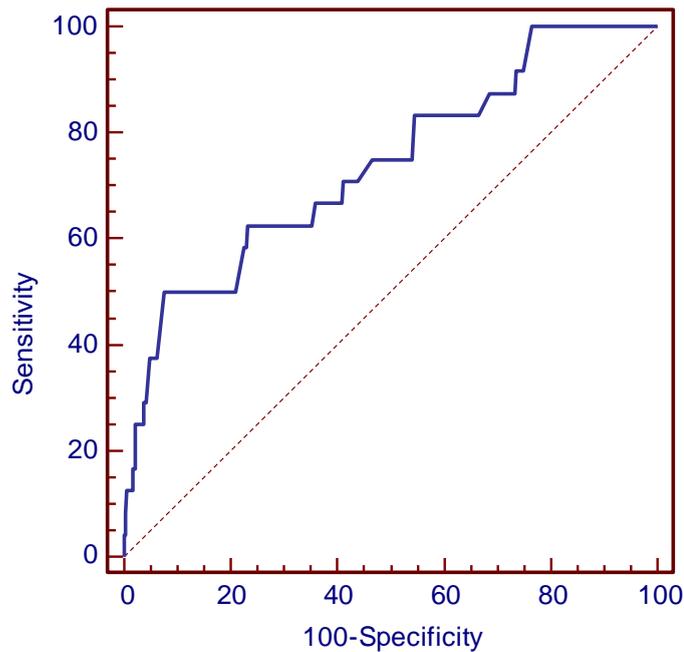
En la **tabla 39** se observa la rentabilidad diagnóstica medida mediante sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud (likelihood ratio) positivo (LR+) y negativo (LR -) y valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) por percentiles de la longitud cervical de la muestra, durante las semanas 19 a 22 de gestación, en la predicción del parto antes de la semana 34. Consideramos el percentil 5 (3,1 cm) como punto de corte clínicamente óptimo, mostrando una sensibilidad: 38%; especificidad: 95%; +LR: 7,65; -LR: 0,66; VPP: 14%; VPN: 99%.

**Tabla 39. Rentabilidad diagnóstica de la longitud cervical en la semana 19-22 para el diagnóstico de parto pretérmino espontáneo antes de la semana 34**

Longitud cervical	Percentil	S (%)	E (%)	LR+	LR-	VPP (%)	VPN (%)
2,80	3	25,5	97,7	11,20	0,77	18,8	98,4
3,10	5	<b>37,50</b>	<b>95,10</b>	<b>7,65</b>	<b>0,66</b>	<b>13,6</b>	<b>98,7</b>
3,31	10	50,00	90,46	5,24	0,55	9,8	98,9
3,65	20	50,00	80,05	2,51	0,62	4,9	98,7
3,87	30	62,50	70,34	2,11	0,53	4,2	98,9
4,00	40	66,67	59,42	1,64	0,56	3,3	98,9
4,18	50	75,00	49,61	1,49	0,50	3,0	99,0
4,35	60	83,33	40,33	1,40	0,41	2,8	99,2
4,54	70	87,50	30,61	1,26	0,41	2,5	99,2
4,80	80	100,00	19,60	1,24	0,00	2,5	100,0
5,20	90	100,00	9,63	1,11	0,00	2,2	100,0
5,54	95	100,00	5,07	1,05	0,00	2,1	100,0

S: sensibilidad, E: especificidad; LR: likelihood ratio; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

En la **figura 32** observamos la curva ROC en la predicción de parto pretérmino antes de la semana 34 de la longitud cervical en las 19-22 semanas en gestaciones únicas. El área bajo la curva ROC fue de 0,73 (IC 95%: 0,62 a 0,84) con una p de 0,0001.



**Figura 32. Curva ROC de la longitud cervical a las 19-22 semanas para la predicción del parto pretérmino (<34 semanas) en embarazos únicos.**

#### 4.2.4.3. ANALISIS PREDICTIVO DE PARTO ESPONTANEO ANTES DE LA SEMANA 32 DURANTE EL INTERVALO DE 19 A 22 SEMANAS EN GESTACIONES ÚNICAS.

La incidencia de parto espontáneo antes de la semana 32 fue del 0.9 % (13/1461).

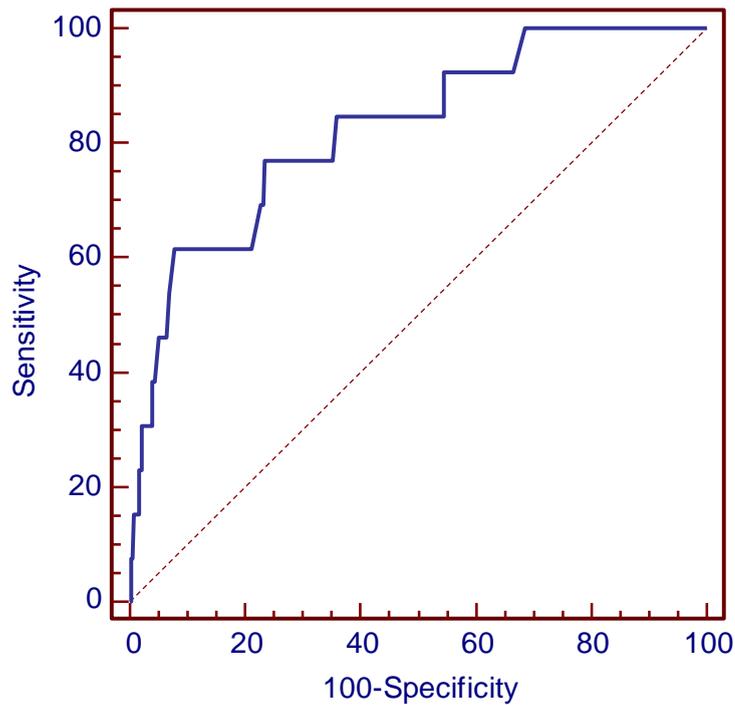
En la **tabla 40** se observa la rentabilidad diagnóstica medida mediante sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud (likelihood ratio) positivo (LR+) y negativo (LR -) y valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) por percentiles de la longitud cervical de la muestra, durante las semanas 19 a 22 de gestación, en la predicción del parto antes de la semana 32. Consideramos el percentil 5 (3,1 cm) como punto de corte clínicamente óptimo, mostrando una sensibilidad: 46%; especificidad: 95%; +LR: 9,03; -LR: 0,57; VPP: 9%; VPN: 99%.

**Tabla 40. Rentabilidad diagnóstica de la longitud cervical en la semana 19-22 para el diagnóstico de parto pretérmino antes de la semana 32**

Longitud cervical	Percentil	S (%)	E (%)	LR+	LR-	VPP (%)	VPN (%)
2,80	3	30,70	97,61	12,93	0,71	12,5	99,2
3,10	5	<b>46,15</b>	<b>94,89</b>	<b>9,03</b>	<b>0,57</b>	<b>9,1</b>	<b>99,4</b>
3,31	10	61,54	90,03	6,17	0,43	6,4	99,5
3,65	20	61,54	79,90	3,06	0,48	3,3	99,5
3,87	30	76,92	70,19	2,58	0,33	2,8	99,6
4,00	40	84,62	59,37	2,08	0,26	2,3	99,7
4,18	50	84,62	49,49	1,68	0,31	1,8	99,7
4,35	60	92,31	40,20	1,54	0,19	1,7	99,8
4,54	70	100,00	30,58	1,44	0,00	1,6	100,0
4,80	80	100,00	19,42	1,24	0,00	1,4	100,0
5,20	90	100,00	9,54	1,11	0,00	1,2	100,0
5,54	95	100,00	5,03	1,05	0,00	1,2	100,0

S: sensibilidad, E: especificidad; LR: likelihood ratio; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

En la **figura 33** observamos la curva ROC en la predicción de parto pretérmino antes de la semana 32 de la longitud cervical a las 19-22 semanas en gestaciones únicas. El área bajo la curva ROC fue de 0,82 (IC 95%: 0,70 a 0,93) con una p de 0,0001.



**Figura 33. Curva ROC de la longitud cervical a las 19-22 semanas para la predicción del parto pretérmino (<32 semanas) en embarazos únicos.**

#### 4.2.4.4. ANALISIS PREDICTIVO DE PARTO ESPONTANEO ANTES DE LA SEMANA 28 DURANTE EL INTERVALO DE 19 A 22 SEMANAS EN GESTACIONES ÚNICAS.

La incidencia de parto espontáneo antes de la semana 28 fue del 0,3% (5/1461).

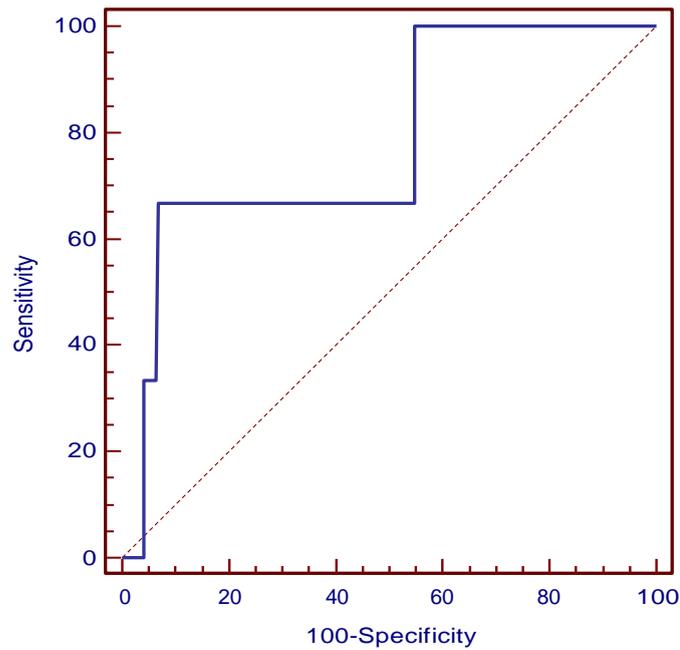
En la **tabla 41** se observa la rentabilidad diagnóstica medida mediante sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud (likelihood ratio) positivo (LR+) y negativo (LR -) y valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) por percentiles de la longitud cervical de la muestra, durante las semanas 19 a 22 de gestación, en la predicción del parto antes de la semana 28. Consideramos el percentil 5 (3,1 cm) como punto de corte clínicamente óptimo, mostrando una sensibilidad: 33%; especificidad: 94%; +LR: 6,20; -LR: 0,70; VPP: 1,5%; VPN: 99,8%.

**Tabla 41. Rentabilidad diagnostica de la longitud cervical en la semana 19-22 para el diagnostico de parto pretérmino antes de la semana 28**

Longitud cervical	Percentil	S (%)	E (%)	LR+	LR-	VPP (%)	VPN (%)
2,80	3	0,00	97,32	0,00	1,03	0,0	99,7
3,10	5	<b>33,33</b>	<b>94,62</b>	<b>6,20</b>	<b>0,70</b>	<b>1,5</b>	<b>99,8</b>
3,31	10	66,67	89,97	6,65	0,37	1,6	99,9
3,65	20	66,67	79,78	3,30	0,42	0,8	99,9
3,87	30	66,67	69,82	2,21	0,48	0,5	99,9
4,00	40	66,67	59,15	1,63	0,56	0,4	99,9
4,18	50	66,67	49,52	1,32	0,67	0,3	99,8
4,35	60	100,00	39,73	1,66	0,00	0,4	100,0
4,54	70	100,00	30,02	1,43	0,00	0,3	100,0
4,80	80	100,00	19,26	1,24	0,00	0,3	100,0
5,20	90	100,00	9,47	1,10	0,00	0,3	100,0
5,54	95	100,00	4,98	1,05	0,00	0,3	100,0

S: sensibilidad, E: especificidad; LR: likelihood ratio; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

En la **figura 34** observamos la curva ROC en la predicción de parto pretérmino antes de la semana 28 de la longitud cervical a las 19-22 semana en gestaciones únicas. El área bajo la curva ROC fue de 0,78 (IC 95%: 0,51 a 1,00) con una p de 0,094.



**Figura 34. Curva ROC de la longitud cervical a las 19-22 semanas para la predicción del parto pretérmino (<28 semanas) en embarazos únicos.**

#### 4.2.5. CURVAS ROC DE LONGITUD CERVICAL EN GESTACIONES GEMELARES.

En la **tabla 42** observamos los valores del área bajo la curva ROC de la longitud cervical en la predicción de parto pretérmino antes de la semana 37, 34, 32 y 28 agrupados en los intervalos de semanas de gestación en los que se realizó la medición ecográfica en embarazos gemelares.

En la predicción del parto espontáneo gemelar antes de la semana 37 observamos que el área bajo la curva ROC se sitúa entre 0.57 y 0.69 en función de la semana de medición de la longitud cervical. La medición de la longitud cervical en las semanas 32 y 33 son las que muestran mejor área bajo la curva ROC (0.69, IC95% 0.62-0.75). Las mediciones durante las semanas 19 a 22 mostraron un área bajo la curva de 0.61 (IC95% 0.56-0.66).

En la predicción del parto espontáneo gemelar antes de la semana 34 observamos que el área bajo la curva ROC se sitúa entre 0.56 y 0.81 en función de la semana de medición de la longitud cervical. La medición de la longitud cervical en las semanas 32-33 son las que muestran mejor área bajo la curva ROC (0.81, IC95% 0.69-0.93). Las mediciones durante las semanas 19 a 22 mostraron un área bajo la curva de 0.67 (IC95%, 0.61-0.73).

En la predicción del parto espontáneo gemelar antes de la semana 32 observamos que el área bajo la curva ROC se sitúa entre 0.62 y 0.86 en función de la semana de medición de la longitud cervical. La medición de la longitud cervical en las semanas 24 a 26 son las que muestran mejor área bajo la curva ROC (0.86, IC95% 0.79-0.94). Las mediciones durante las semanas 19 a 22 mostraron un área bajo la curva de 0.74 (IC95%, 0.67-0.81).

En la predicción del parto espontáneo gemelar antes de la semana 28 observamos que el área bajo la curva ROC se sitúa entre 0.91 y 1.00 en función de la semana de medición de la longitud cervical. La medición de la longitud cervical en las semanas 15 y 17 son las que muestran mejor área bajo

la curva ROC (1.00, IC95% 1.00-1.00). Las mediciones durante las semanas 19 a 22 mostraron un área bajo la curva de 0.98 (IC95% 0.97-0.99).

**Tabla 42. Area bajo la curva ROC en la predicción de parto pretérmino espontáneo antes de la semana 37, 34, 32 y 28 en base a la longitud cervical medida en distintos intervalos de gestación en gestaciones gemelares**

Semana gestación	N	Parto pretérmino espontáneo			
		<37	<34	<32	<28
11-13	279	<b>0.64 **</b> (0.58-0.71)	<b>0.66**</b> (0.58-0.73)	<b>0.69**</b> (0.61-0.78)	<b>0.91**</b> (0.88-0.95)
15-17	263	0.57 (0.50-0.64)	0.56 (0.47-0.66)	0.62 (0.50-0.74)	<b>1.00**</b> (1.00-1.00)
19-22	489	<b>0.61**</b> (0.56-0.66)	<b>0.67**</b> (0.61-0.73)	<b>0.74**</b> (0.67-0.82)	<b>0.98**</b> (0.97-0.99)
24-26	280	<b>0.65**</b> (0.59-0.72)	<b>0.72**</b> (0.64-0.79)	<b>0.86**</b> (0.79-0.94)	<b>0.98**</b> (0.97-1.00)
28-30	402	<b>0.62*</b> (0.57-0.67)	<b>0.66**</b> (0.58-0.74)	<b>0.71*</b> (0.57-0.85)	-
32-33	256	<b>0.69**</b> (0.62-0.75)	<b>0.81**</b> (0.69-0.93)	-	-
34-35	223	<b>0.66**</b> (0.59-0.73)	-	-	-

Datos expresados como área bajo la curva ROC y su intervalo de confianza al 95%  
n expresa número de mediciones del cérvix

\*p<0.05 \*\*p<0.01

#### 4.2.5.1. ANALISIS PREDICTIVO DE PARTO ESPONTANEO ANTES DE LA SEMANA 37 DURANTE EL INTERVALO DE 19 A 22 SEMANAS EN GESTACIONES GEMELARES.

La incidencia de parto espontáneo antes de la semana 37 fue del 46.9% (131/279).

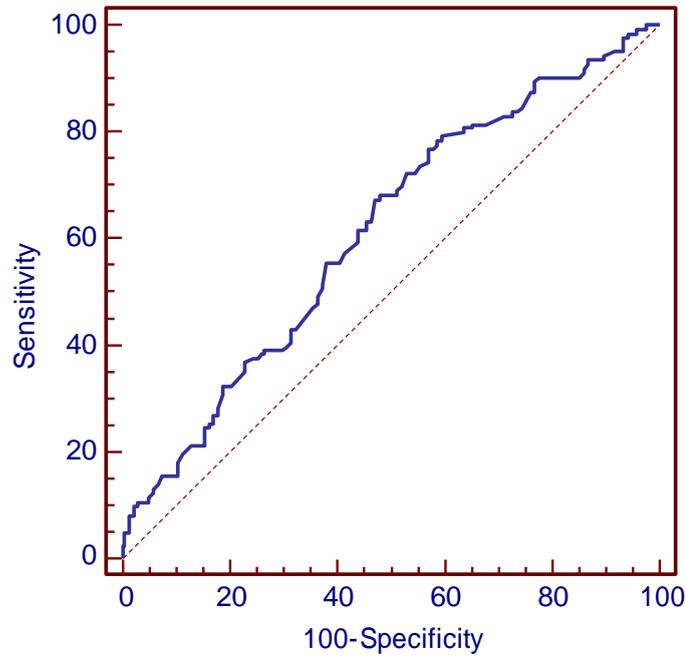
En la **tabla 43** se observa la rentabilidad diagnóstica medida mediante sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud (likelihood ratio) positivo (LR+) y negativo (LR -) y valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) por percentiles de la longitud cervical de la muestra, durante las semanas 19 a 22 de gestación, en la predicción del parto antes de la semana 37. Consideramos el percentil 5 (2,3 cm) como punto de corte clínicamente óptimo, mostrando una sensibilidad: 7%; especificidad: 98%; +LR: 5,93; -LR: 0,94; VPP: 85%; VPN: 51%.

**Tabla 43. Rentabilidad diagnóstica de la longitud cervical en la semana 19-22 para el diagnóstico de parto pretérmino antes de la semana 37**

Longitud cervical	Percentil	S (%)	E (%)	LR+	LR-	VPP (%)	VPN (%)
1,60	3	4,90	98,75	3,98	0,96	80,0	50,8
2,30	5	7,35	98,76	5,93	0,94	85,7	51,3
3,08	10	11,43	95,04	2,30	0,93	70,0	51,5
3,49	20	24,49	84,71	1,60	0,89	61,9	52,6
3,81	30	36,73	77,27	1,62	0,82	62,1	54,7
4,00	40	46,94	64,46	1,32	0,82	57,2	54,5
4,20	50	59,18	56,20	1,35	0,73	57,8	57,6
4,40	60	72,24	47,11	1,37	0,59	58,0	62,6
4,57	70	79,18	40,50	1,33	0,51	57,4	65,8
4,79	80	84,49	25,62	1,14	0,61	53,5	62,0
5,15	90	93,47	10,33	1,04	0,63	51,3	61,0
5,56	95	97,55	6,61	1,04	0,37	51,4	72,7

S: sensibilidad, E: especificidad; LR: likelihood ratio; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

En la **figura 35** observamos la curva ROC en la predicción de parto pretérmino antes de la semana 37, en función de la longitud cervical en semana 19-22 en gestaciones gemelares. El área bajo la curva ROC fue de 0,61 (IC 95%: 0,56 a 0,66) con una p de 0,0001.



**Figura 35.** Curva ROC de la longitud cervical a las 19-22 semanas para la predicción del parto pretérmino (<37 semanas) en embarazos gemelares.

#### 4.2.5.2. ANALISIS PREDICTIVO DE PARTO ESPONTANEO ANTES DE LA SEMANA 34 DURANTE EL INTERVALO DE 19 A 22 SEMANAS EN GESTACIONES GEMELARES.

La incidencia de parto espontáneo antes de la semana 34 fue del 18.3% (51/279).

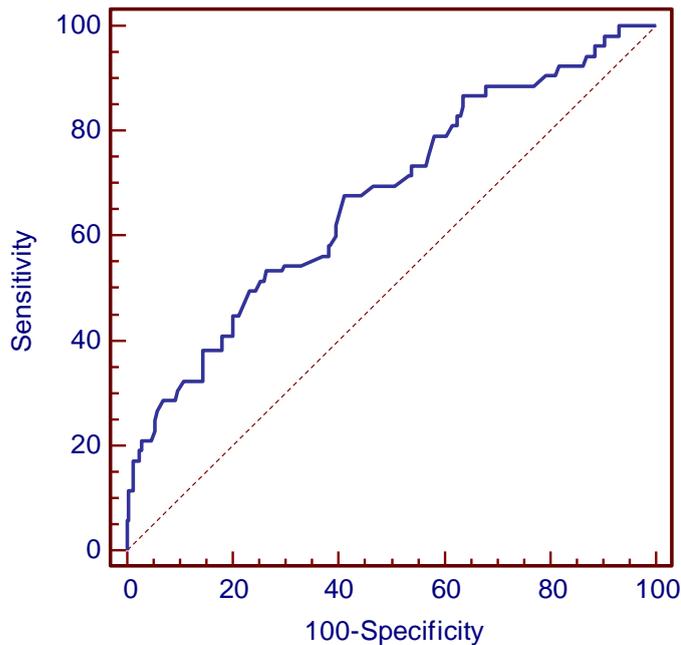
En la **tabla 44** se observa la rentabilidad diagnóstica medida mediante sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud (likelihood ratio) positivo (LR+) y negativo (LR -) y valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) por percentiles de la longitud cervical de la muestra, durante las semanas 19 a 22 de gestación, en la predicción del parto antes de la semana 34. Consideramos el percentil 5 (2,3 cm) como punto de corte clínicamente óptimo, mostrando una sensibilidad: 15%; especificidad: 99%; +LR: 11,64; -LR: 0,86; VPP: 76%; VPN: 81%.

**Tabla 44. Rentabilidad diagnóstica de la longitud cervical en la semana 19-22 para el diagnóstico de parto pretérmino espontáneo gemelar antes de la semana 34**

Longitud cervical	Percentil	S (%)	E (%)	LR+	LR-	VPP (%)	VPN (%)
1,60	3	11,42	99,22	144,63	0,89	80,0	80,4
2,30	5	15,24	98,69	11,64	0,86	76,2	80,9
3,08	10	20,95	95,29	4,45	0,83	55,0	81,4
3,49	20	38,10	85,08	2,55	0,73	41,2	83,3
3,81	30	49,52	75,65	2,03	0,67	35,9	84,5
4,00	40	69,52	53,40	1,49	0,57	29,1	86,4
4,20	50	69,52	53,40	1,49	0,57	29,1	86,4
4,40	60	79,05	41,88	1,36	0,50	27,2	87,9
4,57	70	86,67	35,34	1,34	0,38	26,9	90,6
4,79	80	88,57	23,04	1,15	0,50	24,0	88,0
5,15	90	96,19	9,69	1,07	0,39	22,6	90,2
5,56	95	100,00	5,76	1,06	0,00	22,6	100,0

S: sensibilidad, E: especificidad; LR: likelihood ratio; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

En la **figura 36** observamos la curva ROC en la predicción de parto pretérmino antes de la semana 34 en función de la longitud cervical en intervalo de semana 19-22 en gestaciones gemelares. El área bajo la curva ROC fue de 0,67 (IC 95%: 0,61 a 0,73) con una p de 0,0001.



**Figura 36.** Curva ROC de la longitud cervical a las 19-22 semanas para la predicción del parto pretérmino (<34 semanas) en embarazos gemelares.

#### 4.2.5.3. ANALISIS PREDICTIVO DE PARTO ESPONTANEO ANTES DE LA SEMANA 32 DURANTE EL INTERVALO DE 19 A 22 SEMANAS EN GESTACIONES GEMELARES.

La incidencia de parto espontáneo antes de la semana 32 fue del 9% (25/279).

En la **tabla 45** se observan la rentabilidad diagnóstica medida mediante sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud (likelihood ratio) positivo y negativo y valores predictivos positivo y negativo por percentiles de la longitud cervical, durante las semanas 19 a 22 de gestación, en la predicción del parto antes de la semana 32. Consideramos el percentil 5 (2,3 cm) como punto de corte clínicamente óptimo, mostrando una sensibilidad: 18%; especificidad: 97%; +LR: 6,04; -LR: 0,85; VPP: 38%; VPN: 92%.

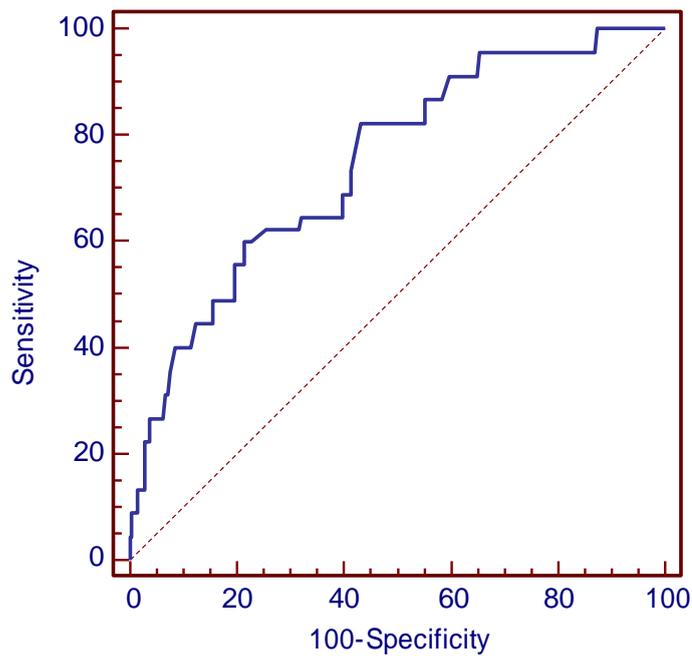
**Tabla 45. Rentabilidad diagnóstica de la longitud cervical en la semana 19-22 para el diagnóstico de parto pretérmino antes de la semana 32**

Longitud cervical	Percentil	S (%)	E (%)	LR+	LR-	VPP (%)	VPN (%)
1,60	3	13,32	97,97	6,58	0,88	39,4	92,0
2,30	5	17,78	97,06	6,04	0,85	38,1	92,1
3,08	10	26,67	93,67	4,21	0,78	30,0	92,6
3,49	20	48,89	83,03	2,88	0,62	22,7	94,1
3,81	30	62,22	73,53	2,35	0,51	19,3	95,0
4,00	40	64,44	61,09	1,66	0,58	14,4	94,4
4,20	50	82,22	51,58	1,70	0,34	14,7	96,6
4,40	60	91,11	40,27	1,53	0,22	13,4	97,8
4,57	70	95,56	33,26	1,43	0,13	12,7	98,7
4,79	80	95,56	22,17	1,23	0,20	11,1	98,0
5,15	90	100,00	9,28	1,10	0,00	10,1	100,0
5,56	95	100,00	4,98	1,05	0,00	9,7	100,0

S: sensibilidad, E: especificidad; LR: likelihood ratio; VPP: valor predictivo positivo;

VPN: valor predictivo negativo.

En la **figura 37** observamos la curva ROC en la predicción de parto pretérmino antes de la semana 32 de la longitud cervical en intervalo de semana 19-22 en gestaciones gemelares. El área bajo la curva ROC fue de 0,74 (IC 95%: 0,67 a 0,82) con una p de 0,0001 (en relación a la curva ROC con área = 0,5).



**Figura 37. Curva ROC de la longitud cervical a las 19-22 semanas para la predicción del parto pretérmino (<32 semanas) en embarazos gemelares.**

#### 4.2.5.4. ANALISIS PREDICTIVO DE PARTO ESPONTANEO ANTES DE LA SEMANA 28 DURANTE EL INTERVALO DE 19 A 22 SEMANAS EN GESTACIONES GEMELARES.

La incidencia de parto espontáneo antes de la semana 28 fue del 1,1% (3/279).

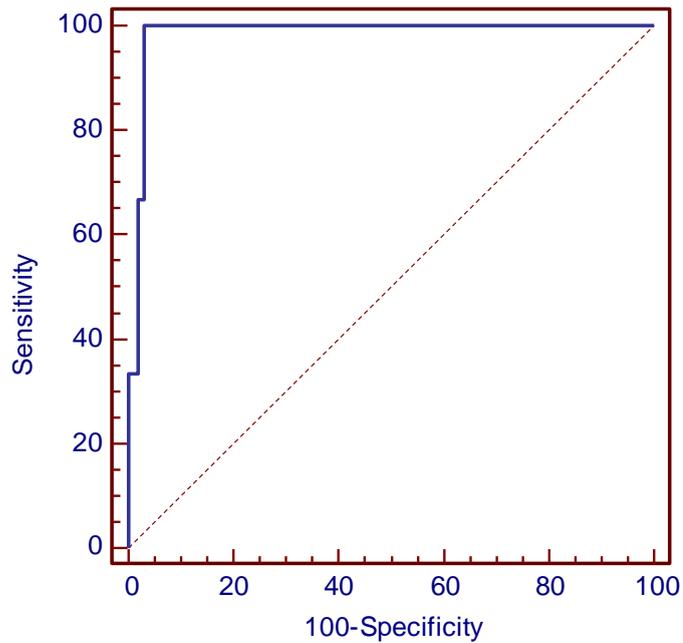
En la **tabla 46** se observa la rentabilidad diagnóstica medida mediante sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud (likelihood ratio) ( LR+) y negativo (LR -) y valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) por percentiles de la longitud cervical de la muestra, durante las semanas 19 a 22 de gestación, en la predicción del parto antes de la semana 28. Consideramos el percentil 5 (2,3 cm) como punto de corte clínicamente óptimo, mostrando una sensibilidad: 100%; especificidad: 97%; +LR: 32,07; -LR: 0,00; VPP: 29%; VPN: 100%.

**Tabla 46. Rentabilidad diagnóstica de la longitud cervical en la semana 19-22 para el diagnóstico de parto pretérmino antes de la semana 28**

Longitud cervical	Percentil	S (%)	E (%)	LR+	LR-	VPP (%)	VPN (%)
1,60	3	13,32	97,97	6,58	0,88	39,4	92,0
2,30	5	100,00	96,88	32,07	0,00	28,6	100,0
3,08	10	100,00	92,93	14,15	0,00	15,0	100,0
3,49	20	100,00	81,08	5,29	0,00	6,2	100,0
3,81	30	100,00	71,10	3,46	0,00	4,1	100,0
4,00	40	100,00	59,46	2,47	0,00	3,0	100,0
4,20	50	100,00	48,23	1,93	0,00	2,4	100,0
4,40	60	100,00	37,84	1,61	0,00	2,0	100,0
4,57	70	100,00	30,98	1,45	0,00	1,8	100,0
4,79	80	100,00	20,79	1,26	0,00	1,6	100,0
5,15	90	100,00	8,52	1,09	0,00	1,3	100,0
5,56	95	100,00	4,57	1,05	0,00	1,3	100,0

S: sensibilidad, E: especificidad; LR: likelihood ratio; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

En la **figura 38** observamos la curva ROC en la predicción de parto pretérmino antes de la semana 28 de la longitud cervical en intervalo de semana 19-22 en gestación única. El área bajo la curva ROC fue de 0,98 (IC 95%: 0,97 a 0,99) con una p de 0,0001 (en relación a la curva ROC con área = 0,5).



**Figura 38. Curva ROC de la longitud cervical a las 19-22 semanas para la predicción del parto pretérmino (<28 semanas) en embarazos gemelares.**

### **4.3. FACTORES DETERMINANTES DE PARTO PRETERMINO ESPONTANEO**

Finalmente se realizó un análisis de regresión logística para conocer las variables que se asociaron independientemente con el parto pretérmino espontáneo antes de las semanas 37, 34, 32 y 28, tanto en gestaciones únicas como gemelares. Para ello empleamos un modelo de regresión logística multivariante con efectos aleatorios entre visitas, que permite considerar de forma dinámica la longitud cervical de cada gestante al incluir en el análisis la medición de longitud cervical de todos los controles ecográficos realizados para cada gestante.

#### **4.3.1. GESTACIONES UNICAS**

Los factores que se asociaron significativamente con el parto espontáneo antes de la semana 37 fueron el antecedente de parto pretérmino previo ( $p=0,007$ ), la nuliparidad ( $p=0,0001$ ) y la longitud cervical ( $p=0,004$ ), incluyendo en el modelo la concepción mediante técnicas de reproducción asistida ( $p=0,315$ ), y la edad de la gestante ( $p=0,607$ ). De este modo, el antecedente de parto pretérmino previo fue el factor que se asoció con mayor riesgo de presentar el parto antes de la semana 37 (OR 7.79; IC95% 1.76-34-38), seguido del antecedente de nuliparidad (OR 3.86; IC95% 2.24-6.66 ) y la longitud cervical (OR 0.73 IC95% 0.60-0.90) (**Tabla 47**).

**Tabla 47. Regresión logística multivariante con efectos aleatorios entre visitas para la predicción del parto pretérmino antes de semana 37 en gestaciones únicas.**

Parto <37 semanas	OR	IC95%	P
Parto pretérmino previo	7.79	1.76-34.38	<b>0.007</b>
Nuliparidad	3.86	2.24-6.66	<b>0.0001</b>
Longitud cervical	0.73	0.60-0.90	<b>0.004</b>
Edad	1.01	0.96-1.06	0.607
Reproducción asistida	1.28	0.78-2.10	0.315

Las variables que muestran un odd ratio (OR) mayor de 1 incrementan el riesgo relativo de parto pretérmino, mientras que las que muestran una OR inferior a 1 lo disminuyen. Las variables que contienen el valor 1 en el intervalo de confianza al 95% no influyen. Aplicado a la tabla anterior, el antecedente de parto pretérmino previo aumenta casi 8 veces la probabilidad de parto pretérmino; la nuliparidad incrementa casi 4 veces dicha probabilidad; mientras que la mayor longitud cervical disminuye el riesgo de padecer un parto pretérmino.

Al analizar los factores con asociación independiente con el parto espontáneo antes de la semana 34 encontramos que los factores que se asociaron significativamente fueron el antecedente de parto pretérmino en gestación previa (OR 18.31; IC95% 5.77- 58.05;  $p=0,0001$ ) y la longitud cervical (OR 0.61; IC95% 0.30-0.91;  $p=0,012$ ) (**Tabla 48**).

**Tabla 48. Regresión logística multivariante con efectos aleatorios entre visitas para la predicción del parto pretérmino antes de la semana 34 en gestaciones únicas.**

Parto <34 semanas	OR	IC95%	P
Parto pretérmino previo	18.31	5.77- 58.05	<b>0.0001</b>
Longitud cervical	0.66	0.47-0.91	<b>0.012</b>
Reproducción asistida	0.61	0.30-1.25	0.186
Edad	0.91	0.82-1.00	0.058

En el análisis de los factores que se asociaron significativamente con el parto espontáneo antes de la semana 32, alcanzó significación estadística el antecedente de parto pretérmino previo ( $p=0,001$ ) con un OR de 30.87 (IC95% 8.24-115.57), independientemente de la longitud cervical y la nuliparidad (**Tabla 49**).

**Tabla 49. Regresión logística multivariante con efectos aleatorios entre visitas para la predicción del parto pretérmino antes de la semana 32 en gestaciones únicas.**

Parto <32 semanas	OR	IC95%	P
Parto pretérmino previo	30.87	8.24-115.57	<b>0.001</b>
Longitud cervical	0.66	0.42-1.02	0.067
Nuliparidad	0.37	0.13-1.05	0.063

En el análisis de factores asociados al parto antes de la semana 28 espontáneo se encontró asociación significativa el antecedente de parto pretérmino previo (OR 18.52; IC95% 3.19-107.27) independientemente de la longitud cervical y la nuliparidad (**Tabla 50**).

**Tabla 50. Regresión logística multivariante con efectos aleatorios entre visitas para la predicción del parto pretérmino antes de la semana 28 en gestaciones únicas.**

Parto <28 semanas	OR	IC95%	P
Parto pretérmino previo	18.52	3.19-107.27	<b>0.001</b>
Longitud cervical	0.62	0.30-1.28	0.202
Nuliparidad	0.27	0.05-1.24	0.093

#### 4.3.2. GESTACIONES GEMELARES

Los factores que se asociaron significativamente con el parto espontáneo antes de la semana 37 en gestaciones gemelares fueron el antecedentes de parto pretérmino previo (OR 849.04; IC95% 56.70-12712.91), la edad de la gestante (OR 0.67; IC95% 0.59- 0.75), la nuliparidad (OR 0.19; IC95% 0.05-0.76) y la concepción mediante técnicas de reproducción asistida (OR 0.07; IC95% 0.01-0.77) independientemente de la longitud cervical (**Tabla 51**).

**Tabla 51. Regresión logística multivariante con efectos aleatorios entre visitas para la predicción del parto pretérmino antes de la semana 37 en gestaciones gemelares.**

Parto <37 semanas	OR	IC95%	P
Parto pretérmino previo	849.04	56.70-12712.91	<b>&lt;0.001</b>
Edad	0.67	0.59- 0.75	<b>&lt;0.001</b>
Nuliparidad	0.19	0.05-0.76	<b>0.019</b>
Reproducción asistida	0.07	0.01-0.77	<b>0.030</b>
Longitud cervical	0.78	0.57-1.08	0.147

En el análisis multivariante, sólo la edad de la madre (OR 0.79; IC95% 0.70-0.88) se asoció significativamente con el parto espontáneo antes de la semana 34 en gestaciones gemelares, tras introducir en el modelo la longitud cervical y gestación mediante técnicas de reproducción asistida (Tabla 52).

**Tabla 52. Regresión logística multivariante con efectos aleatorios entre visitas para la predicción del parto pretérmino antes de la semana 34 en gestaciones gemelares.**

Parto <34 semanas	OR	IC95%	P
Longitud cervical	0.80	0.56-1.15	0.238
Edad	0.79	0.70-0.88	<b>&lt;0.001</b>
Reproducción asistida	6.48	0.75-55.92	0.089

Debido al bajo número de eventos de partos espontáneos gemelares que se produjeron antes de la semana 32 y 28, no fue posible crear ningún modelo multivariante que estudiara las variables relacionadas con la prematuridad antes de estas semanas.

#### 4.4. MODELO PARA CALCULAR EL RIESGO DE PARTO PRETERMINO DURANTE LAS SEMANAS 19 A 22

##### 4.4.1. GESTACIONES UNICAS

Tras conocer las variables que se asocian a parto pretérmino espontáneo construimos un modelo predictivo de riesgo para parto antes de la semana 37 y 34, incluyendo en el modelo la medición ecográfica de la longitud cervical durante las semanas 19 a 22 de gestación junto con las demás variables.

##### 4.4.1.1. PREDICCIÓN DE PARTO ESPONTANEO ANTES DE LA SEMANA 37

La ecuación que permite evaluar la probabilidad de tener un parto pretérmino espontáneo antes de la semana 37 en embarazos únicos fue:

***Odds parto antes de la semana 37***

$$\begin{aligned} &= \text{exponencial} (-0.59 - 0.58 \times \text{longitud cervical} + 0.36 \\ &\times \text{reproducción asistida} + 1.26 \times \text{parto pretérmino previo} + 0.015 \\ &\times \text{edad} + 0.46 \times \text{nulípara}) \end{aligned}$$

La probabilidad de parto se obtuvo mediante la fórmula:

$$\text{Probabilidad} = \text{odds}/1+\text{odds}$$

Las variables que intervienen en el modelo son:

- Medición de la LONGITUD CERVICAL (cm) mediante ecografía en la semana 19 a 22.
- REPRODUCCION ASISTIDA (sí = 1; no = 0).
- Antecedente de PARTO PRETERMINO PREVIO (presente=1, ausente=0)
- EDAD (años).
- NULIPARIDAD (presente =1, ausente=0).

A partir de la ecuación de probabilidad, construimos las tablas que proporcionan el riesgo de parto espontáneo previo a la semana 37 en gestaciones únicas en función de las variables de riesgo comentadas. De este modo, conociendo la forma de concepción (reproducción asistida/concepción natural), el antecedente de parto pretérmino previo, la paridad, edad y la medición de la longitud cervical durante las semanas 19 a 22, podemos predecir el riesgo de tener un parto prematuro.

Al evaluar el modelo de regresión como prueba diagnóstica de parto pretérmino con un punto de corte de 0.5, observamos una Sensibilidad de 3%, especificidad del 99%, con una capacidad de clasificar correctamente al 90% de los casos, con un área bajo la curva ROC de 0,67 (IC 95% 0,60-0,73;  $p < 0,01$ ). El test de Hosmer-Lemeshow mostró un  $p = 0,64$ .

Se han construido dos tablas de predicción de parto espontáneo antes de la semana 37 en gestaciones únicas según sea la concepción natural (**Tabla 53**) o mediante reproducción asistida (**Tabla 54**).

**Tabla 53. Tablas de riesgo para predecir el parto espontáneo antes de la semana 37 en gestaciones únicas de concepción natural**

		Múltiparas												Nulíparas					
		Sin parto pretérmino previo						Con parto pretérmino previo											
		Edad						Edad						Edad					
Longitud cervical	P	20	25	30	35	40	45	20	25	30	35	40	45	20	25	30	35	40	45
2,10	1	18	19	20	21	23	24	43	45	47	49	51	53	26	27	29	30	32	33
2,87	3	12	13	14	15	16	17	33	34	36	38	40	42	18	19	20	22	23	24
3,10	5	11	12	12	13	14	15	30	31	33	35	37	38	16	17	18	19	21	22
3,31	10	10	10	11	12	13	13	27	29	30	32	34	35	14	15	16	17	19	20
3,65	20	8	9	9	10	11	11	24	25	26	28	29	31	12	13	14	15	16	17
3,87	30	7	8	8	9	9	10	21	23	24	25	27	28	11	12	12	13	14	15
4,00	40	7	7	8	8	9	9	20	21	23	24	25	27	10	11	12	12	13	14
4,18	50	6	6	7	7	8	9	18	20	21	22	23	25	9	10	11	11	12	13
4,35	60	5	6	6	7	7	8	17	18	19	20	22	23	8	9	10	10	11	12
4,54	70	5	5	6	6	7	7	15	16	17	19	20	21	8	8	9	9	10	11
4,80	80	4	5	5	5	6	6	14	14	15	16	17	19	7	7	8	8	9	9
5,20	90	3	4	4	4	5	5	11	12	13	13	14	15	5	6	6	7	7	7
5,54	95	3	3	3	3	4	4	9	10	11	11	12	13	4	5	5	5	6	6

Valores expresados como probabilidad de parto antes de semana 37 en %.

p: percentil de longitud cervical en semana 19-22 en embarazos únicos

Sombreado en función de riesgo de parto pretérmino:  $\geq 25\%$  16-24% 10-15%  $\leq 9\%$

**Tabla 54. Tablas de riesgo para predecir el parto espontáneo antes de la semana 37 en gestaciones únicas obtenidas mediante reproducción asistida**

Longitud cervical	P	Múltiparas												Nulíparas					
		Sin parto pretérmino previo						Con parto pretérmino previo											
		Edad						Edad						Edad					
		20	25	30	35	40	45	20	25	30	35	40	45	20	25	30	35	40	45
2,10	1	24	25	27	28	30	31	52	54	56	58	60	62	33	35	36	38	40	42
2,87	3	17	18	19	20	21	22	41	43	45	47	49	50	24	25	27	28	30	31
3,10	5	15	16	17	18	19	20	38	40	42	43	45	47	22	23	24	26	27	29
3,31	10	13	14	15	16	17	18	35	37	39	40	42	44	20	21	22	23	25	26
3,65	20	11	12	13	14	14	15	31	32	34	36	37	39	17	18	19	20	21	22
3,87	30	10	11	11	12	13	14	28	30	31	33	34	36	15	16	17	18	19	20
4,00	40	9	10	11	11	12	13	26	28	29	31	33	34	14	15	16	17	18	19
4,18	50	8	9	10	10	11	12	24	26	27	29	30	32	13	14	14	15	16	17
4,35	60	8	8	9	9	10	11	23	24	25	27	28	30	12	12	13	14	15	16
4,54	70	7	7	8	8	9	10	21	22	23	25	26	28	11	11	12	13	14	15
4,80	80	6	6	7	7	8	8	18	20	21	22	23	25	9	10	11	11	12	13
5,20	90	5	5	6	6	6	7	15	16	17	18	19	21	7	8	8	9	10	10
5,54	95	4	4	5	5	5	6	13	14	14	15	16	17	6	7	7	8	8	9

Valores expresados como probabilidad de parto antes de semana 37 en %.

P: percentil de longitud cervical en semana 19-22 en embarazos únicos

Sombreado en función de riesgo de parto pretérmino: ≥25% 16-24% 10-15% ≤9%

#### 4.4.1.2. PREDICCIÓN DE PARTO ESPONTÁNEO ANTES DE LA SEMANA 34

La ecuación que permite evaluar la probabilidad de tener un parto pretérmino espontáneo antes de la semana 34 en embarazos únicos fue:

##### ***Odds parto antes de la semana 34***

$$\begin{aligned} &= \text{exponencial} (-0.50 - 1.03 \times \text{longitud cervical} + 1.09 \\ &\times \text{reproducción asistida} + 2.41 \times \text{parto pretérmino previo} + 0.01 \times \text{edad} \\ &- 0.61 \times \text{nuliparidad} \end{aligned}$$

La probabilidad de parto se obtuvo mediante la fórmula:

$$\text{Probabilidad} = \text{odds}/1+\text{odds}$$

Las variables que intervienen en el modelo son:

- Medición de la LONGITUD CERVICAL (cm) mediante ecografía en la semana 19 a 22.
- REPRODUCCION ASISTIDA (sí = 1; no = 0).
- Antecedente de PARTO PRETERMINO PREVIO (presente=1, ausente=0)
- EDAD (años).
- NULIPARIDAD (presente =1, ausente=0).

A partir de la ecuación de probabilidad, construimos las tablas que proporcionan el riesgo de parto espontáneo antes de la semana 34 en gestaciones únicas en función de las variables de riesgo comentadas. De este modo, conociendo el método de concepción (reproducción asistida/concepción natural), el antecedente de parto pretérmino previo, la paridad, edad y la medición de la longitud cervical durante las semanas 19 a 22, podemos predecir el riesgo de sufrir un parto espontáneo antes de la semana 34.

Al evaluar el modelo de regresión como prueba diagnóstica de parto pretérmino con un punto de corte de 0.5, observamos una Sensibilidad de 4%, especificidad del 97%, con una capacidad de clasificar correctamente al 98% de los casos, con un área bajo la curva ROC de 0,78 (IC 95% 0,67-0,89;  $p < 0,01$ ). El test de Hosmer-Lemeshow mostró un  $p = 0,56$ .

Se han construido dos tablas de predicción de parto espontáneo antes de la semana 34 en gestaciones únicas según sea la concepción natural (**Tabla 55**) o mediante reproducción asistida (**Tabla 56**).

**Tabla 55. Tablas de riesgo para predecir el parto espontáneo antes de la semana 34 en gestaciones únicas con concepción espontánea**

		Múltiparas												Nulíparas					
		Sin parto pretérmino previo						Con parto pretérmino previo											
		Edad						Edad						Edad					
Longitud cervical	P	20	25	30	35	40	45	20	25	30	35	40	45	20	25	30	35	40	45
2,10	1	8	8	9	9	9	10	48	50	51	52	53	55	4	5	5	5	5	6
2,87	3	4	4	4	4	4	5	30	31	32	33	34	35	2	2	2	2	2	3
3,10	5	3	3	3	3	4	4	25	26	27	28	29	30	2	2	2	2	2	2
3,31	10	2	3	3	3	3	3	21	22	23	24	25	26	1	1	1	2	2	2
3,65	20	2	2	2	2	2	2	16	17	17	18	19	20	1	1	1	1	1	1
3,87	30	1	1	1	2	2	2	13	14	14	15	16	16	1	1	1	1	1	1
4,00	40	1	1	1	1	1	2	12	12	13	13	14	15	1	1	1	1	1	1
4,18	50	1	1	1	1	1	1	10	10	11	11	12	12	1	1	1	1	1	1
4,35	60	1	1	1	1	1	1	8	9	9	10	10	11	0	0	1	1	1	1
4,54	70	1	1	1	1	1	1	7	7	8	8	8	9	0	0	0	0	0	0
4,80	80	1	1	1	1	1	1	5	6	6	6	7	7	0	0	0	0	0	0
5,20	90	0	0	0	0	0	0	4	4	4	4	4	5	0	0	0	0	0	0
5,54	95	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3	3	3	0	0	0	0	0	0

Valores expresados como probabilidad de parto antes de semana 34 en %.

P: percentil de longitud cervical en semana 19-22 en embarazos únicos

Sombreado en función de riesgo de parto pretérmino: ≥25% 16-24% 10-15% ≤9%

**Tabla 56. Tablas de riesgo para predecir el parto espontáneo antes de la semana 34 en gestaciones únicas obtenidas mediante reproducción asistida**

Longitud cervical	Múltiparas														Nulíparas					
	Sin parto pretérmino previo							Con parto pretérmino previo												
	Edad							Edad												
	P	20	25	30	35	40	45	20	25	30	35	40	45	20						
2,10	1	20	21	22	23	24	25	74	75	76	76	77	78	12	13	13	14	14	15	
2,87	3	10	11	11	12	12	13	56	57	58	59	61	62	6	6	6	7	7	7	
3,10	5	8	9	9	10	10	10	50	51	52	54	55	56	5	5	5	5	6	6	
3,31	10	7	7	7	8	8	9	45	46	47	48	50	51	4	4	4	4	5	5	
3,65	20	5	5	5	6	6	6	36	37	38	40	41	42	3	3	3	3	3	3	
3,87	30	4	4	4	5	5	5	31	32	33	34	36	37	2	2	2	3	3	3	
4,00	40	3	4	4	4	4	4	28	29	30	31	33	34	2	2	2	2	2	2	
4,18	50	3	3	3	3	4	4	25	26	27	28	29	30	2	2	2	2	2	2	
4,35	60	2	3	3	3	3	3	22	22	23	24	25	26	1	1	1	2	2	2	
4,54	70	2	2	2	2	2	3	18	19	20	21	22	22	1	1	1	1	1	1	
4,80	80	2	2	2	2	2	2	15	15	16	17	17	18	1	1	1	1	1	1	
5,20	90	1	1	1	1	1	1	10	11	11	12	12	13	1	1	1	1	1	1	
5,54	95	1	1	1	1	1	1	7	8	8	9	9	9	0	0	0	0	0	1	

Valores expresados como probabilidad de parto antes de semana 34 en %.

P: percentil de longitud cervical en semana 19-22 en embarazos únicos

Sombreado en función de riesgo de parto pretérmino: ≥25% 16-24% 10-15% ≤9%

#### 4.4.2. GESTACIONES GEMELARES

Al igual que lo realizado con gestaciones únicas, tras conocer las variables que se asocian a parto pretérmino espontáneo en gestaciones gemelares, construimos un modelo predictivo de riesgo para parto antes de la semana 37 y 34, incluyendo en el modelo la medición ecográfica de la longitud cervical durante las semanas 19 a 22 de gestación junto con las demás variables.

##### 4.4.2.1. PREDICCIÓN DE PARTO ANTES DE LA SEMANA 37

La ecuación que permite evaluar la probabilidad de tener un parto pretérmino espontáneo antes de la semana 37 en embarazos gemelares fue:

***Odds parto antes de la semana 37 en gemelares***

$$= \text{exponencial} (4.51 - 0.494 \times \text{longitud cervical} - 0.071 \times \text{edad})$$

La probabilidad de parto se obtuvo mediante la fórmula:

$$\text{Probabilidad} = \text{odds} / (1 + \text{odds})$$

Las variables que intervienen en el modelo son:

- Medición de la LONGITUD CERVICAL (cm) mediante ecografía en la semana 19 a 22.
- EDAD (años).

Al evaluar el modelo de regresión como prueba diagnóstica de parto pretérmino con un punto de corte de 0.5, observamos una Sensibilidad de 4%, especificidad del 99%, con una capacidad de clasificar correctamente al 52% de los casos, con un área bajo la curva ROC de 0,68 (IC 95% 0,62-0,73;  $p < 0,01$ ). El test de Hosmer-Lemeshow mostró un  $p = 0,109$ .

En la **tabla 57** se proporciona el riesgo de parto espontáneo antes de la semana 37 en gestaciones gemelares en función de la edad y longitud cervical. De este modo, conociendo la edad de la gestante (años) y la medición de la longitud cervical durante las semanas 19 a 22, podemos predecir el riesgo de sufrir un parto prematuro gemelar.

**Tabla 57. Tablas de riesgo para predecir el parto espontáneo antes de la semana 37 en gestaciones gemelares**

		Edad					
Longitud cervical	P	20	25	30	35	40	45
0,80	1	94	91	88	84	78	72
1,60	3	90	86	82	76	69	61
2,30	5	88	83	78	71	63	55
3,08	10	83	77	70	63	54	45
3,49	20	80	74	66	58	49	40
3,81	30	77	70	63	54	45	37
4,00	40	76	68	60	52	43	34
4,20	50	74	66	58	49	40	32
4,40	60	72	64	56	47	38	30
4,57	70	70	62	54	45	36	28
4,79	80	68	60	51	42	34	26
5,15	90	64	55	46	38	30	23
5,56	95	59	50	41	33	25	19

Valores expresados como probabilidad de parto antes de semana 37 en %.

P: percentil de longitud cervical en semana 19-22 en embarazos únicos

Sombreado en función de riesgo de parto pretérmino:  $\geq 25\%$  16-24% 10-15%  $\leq 9\%$

#### 4.4.2.2. PREDICCIÓN DE PARTO ESPONTÁNEO ANTES DE LA SEMANA 34

La ecuación que permite evaluar la probabilidad de tener un parto pretérmino espontáneo antes de la semana 34 en embarazos gemelares fue:

***Odds parto antes de la semana 34 en gemelares***

$$= \text{exponencial} (5.95 - 0.842 \times \text{longitud cervical} - 0.114 \times \text{edad})$$

La probabilidad de parto se obtuvo mediante la fórmula:

$$\text{Probabilidad} = \text{odds}/1+\text{odds}$$

Las variables que intervienen en el modelo son:

- Medición de la LONGITUD CERVICAL (cm) mediante ecografía en la semana 19 a 22.
- EDAD (años).

Al evaluar el modelo de regresión como prueba diagnóstica de parto pretérmino con un punto de corte de 0.5, observamos una Sensibilidad de 7%, especificidad del 79%, con una capacidad de clasificar correctamente al 79% de los casos, con un área bajo la curva ROC de 0,71 (IC 95% 0,64-0,77;  $p < 0,01$ ). El test de Hosmer-Lemeshow mostró un  $p = 0,56$ .

En la **tabla 58** se proporciona el riesgo de parto espontáneo antes de la semana 34 en gestaciones gemelares en función de la edad y longitud cervical. De este modo, conociendo la edad de la gestante (años) y la medición de la longitud cervical durante las semanas 19 a 22, podemos predecir el riesgo de sufrir un parto prematuro gemelar.

**Tabla 58. Tablas de riesgo para predecir el parto espontáneo antes de la semana 34 en gestaciones gemelares**

Longitud cervical	P	Edad					
		20	25	30	35	40	45
0,80	1	95	92	87	78	67	54
1,60	3	90	83	73	61	47	33
2,30	5	85	76	65	51	37	25
3,08	10	75	63	49	35	23	15
3,49	20	68	54	40	27	18	11
3,81	30	62	47	34	22	14	8
4,00	40	58	44	30	20	12	7
4,20	50	54	39	27	17	11	6
4,40	60	49	36	24	15	9	5
4,57	70	46	32	21	13	8	5
4,79	80	41	28	18	11	7	4
5,15	90	34	23	14	9	5	3
5,56	95	27	17	11	6	4	2

Valores expresados como probabilidad de parto antes de semana 34 en %.

P: percentil de longitud cervical en semana 19-22 en embarazos únicos

Sombreado en función de riesgo de parto pretérmino:  $\geq 25\%$  16-24% 10-15%  $\leq 9\%$



## **5-DISCUSSION**



El presente estudio muestra como la medición de la longitud cervical mediante ecografía se relaciona con el riesgo de presentar un parto pretérmino, independientemente de los antecedentes obstétricos, nuliparidad, edad materna, modo de fecundación y número de embriones fecundados. De este modo, elaboramos unas tablas de riesgo de parto pretérmino que nos pueden ayudar en el manejo obstétrico para la prevención de parto prematuro y por ende, de complicaciones maternofetales.

Por otra parte, abordamos aspectos de crucial importancia como es conocer la variabilidad de la longitud cervical en gestaciones únicas y gemelares a lo largo de la gestación que nos permiten conocer el rango de normalidad de nuestras pacientes, y los factores que determinan esta variabilidad a lo largo de la gestación, pudiendo por tanto conocer los factores sobre los que debemos incidir para el manejo y prevención del parto prematuro, haciendo especial hincapié en la influencia y manejo de las distintas técnicas de reproducción asistida empleadas.

Diversos aspectos metodológicos tenidos en cuenta en la realización de este trabajo merecen mención especial.

En primer lugar se trata de un estudio retrospectivo y no ciego en la medida de la longitud cervical. Sin embargo, al considerar la longitud cervical como variable seguida durante toda la gestación más que como variable transversal, hace que estos posibles sesgos sean similares en toda la gestación.

Tradicionalmente, el método empleado para evaluar el estado del cérvix en las pacientes con síntomas de parto pretérmino ha sido la exploración digital del cérvix y la monitorización de la dinámica uterina. El índice de Bishop es un sistema de exploración digital clásica. La puntuación se obtiene tras la evaluación de los cinco elementos de toda la exploración vaginal: posición, borrado, la consistencia y dilatación del cuello uterino. Todos estos parámetros son subjetivos ya que los criterios aplicados varían enormemente de un explorador a otro incluso en los casos de un solo explorador. Este índice se utiliza normalmente para valorar el éxito de la inducción al parto.

En nuestro trabajo la valoración del cérvix se ha realizado mediante medición de la longitud cervical, y ésta se realizó mediante ecografía vaginal, que ha demostrado mucha mejor precisión en la identificación del cérvix que la realizada por vía abdominal transperineal o translabial. La vía transabdominal, aunque es mejor aceptada por las gestantes tiene mayores limitaciones: imagen de peor calidad sobre todo en pacientes obesas, necesidad del llenado vesical para la correcta visualización de la totalidad del cérvix con la consiguiente elongación de este y por ende la no visualización de funneling y el orificio cervical interno, dificultad de la visualización por la interposición de las partes fetales sobretodo después de la semana 20. Hassan et al (2000) publicaron que la sensibilidad de la ecografía por vía abdominal en la predicción del parto pretérmino es sólo del 8%, un valor significativamente más bajo que los otros métodos de imagen. En un reciente trabajo publicado por Roh y cols no encuentran diferencias significativas entre las mediciones realizadas vía vaginal y abdominal concluyendo que esta última vía puede utilizarse también en la medición del cérvix en el segundo trimestre de gestación (Roh et al, 2013).

La vías transperineal y translabial al encontrarse el transductor más cerca del cérvix ofrecen mejoras significativas que la vía transabdominal al no interponerse las partes fetales en la visualización del cérvix y la vejiga no tener que estar llena por lo tanto permiten la visualización del 100% de la longitud cervical. El principal inconveniente de la vía transperineal es la ocasional interposición de gas en el recto que impide la correcta visualización de orificio cervical externo (Owen et al, 1999), por lo que actualmente es la vía vaginal la de elección en la medición de la longitud cervical (Berghella et al, 1997), (Cicero et al, 2001).

Burguer y cols (1997) estandarizaron la técnica de la medición de la longitud cervical recomendando cuatro criterios con el fin de disminuir la variabilidad interobservador: Identificar el canal en su totalidad, identificar los orificios cervicales, ambos labios del cérvix deben presentar tamaño idéntico y la medición de la longitud cervical se debe realizar de un orificio al otro.

To y cols realizaron un estudio con el objetivo de identificar la población de riesgo para parto pretérmino. El vaciamiento vesical y la posterior medición del cérvix mediante ecografía transvaginal se mostró como la técnica adecuada para estudiar a las pacientes, muy superior a la ecografía abdominal. Estos mismos autores definen la técnica de la medición cervical en la semana 23 de gestación (To et al, 2001).

En el estudio de To se comparó la medida de la ecografía vaginal con la abdominal en la valoración de la longitud cervical a las 23 semanas, este estudio concluye la dificultad de la visualización correcta del cérvix en una alta proporción de los casos con la ecografía abdominal, especialmente cuando se trata de cuellos cortos. Esto se explica por que la vejiga distendida produce un falso incremento de la longitud cervical. En conclusión la ecografía abdominal para la medición de la longitud cervical es menos precisa que la técnica vaginal y puede dar lugar a un falso alargamiento cervical.

En nuestro trabajo, la medición de la longitud cervical se realizó siempre mediante ecografía transvaginal y no se tuvo en cuenta la presencia de “embudización cervical” o *funneling*, entendiéndose por ello la protusión de la bolsa amniótica en el interior del orificio cervical interno, únicamente se realizó medición del cérvix restante. Trabajos previos han demostrado que la presencia de funneling en la semana 23 no aporta mayor información en la predicción del parto pretérmino (To, 2001).

Tampoco se ha tenido en cuenta la presencia de *sludge* o depósito intraamniótico. Se entiende por esto a la imagen visualizada mediante ecografía transvaginal de material ecogénico que se encuentra flotando libre en el líquido amniótico cercano al cérvix uterino. Kusanovic y cols describen que el *sludge* aparece en pacientes asintomáticas con riesgo de parto pretérmino, de rotura prematura de membranas y de corioamnionitis, debido a que se trata de un marcador de infección intramniótica y podría estar relacionado con el mecanismo de acortamiento cervical ya que estos mismos autores han constatado que cuanto más corto es el cérvix mayor es la presencia de *sludge* (Espinosa J et al , 2005), (Hassan S et al, 2006), (Romero et al , 2007), (Kusanovic et al 2007).

El presente trabajo aporta curvas actualizadas de normalidad de longitud cervical ecográfica según edad gestacional en población española, con gran número de gestaciones y mediciones incluidas. En gestaciones únicas, se observa como la longitud cervical aumenta desde el inicio de la gestación hasta la semana 20, para posteriormente disminuir progresivamente a lo largo de la gestación. Este aumento de la longitud cervical en etapas iniciales de la gestación, sólo lo observamos en el presente trabajo y no está descrito en otras series. Puede deberse a la realización de la medición ecográfica de la longitud cervical en edades gestacionales muy tempranas y que al no estar bien definido el segmento uterino inferior, lo hayamos incluido en las mediciones o a un desarrollo más aumentado del cérvix en las primeras semanas de gestación al igual que aumenta el volumen uterino. El trabajo realizado por Londero y cols en 2011 (Londero et al, 2011) apoya esta teoría, al comparar el tamaño y la longitud cervical medidos por ecografía durante las diez primeras semanas de gestación de un grupo de gestantes con otro de no gestantes, y determinar la correlación de esta medida con factores maternos. Estos autores concluyen que el grupo de gestantes tenían un cérvix más largo y grueso que las no gestantes. Esta teoría apoya al desarrollo y elongación del cérvix durante las primeras semanas de gestación.

La mayoría de los autores concuerdan que la longitud cervical normal a las 24 semanas es de 40 mm (Taipale et al, 1998), (Iams et al, 1996). Nuestros valores medios de la longitud cervical en gestaciones únicas fueron 42 mm en la semana 20, 41 mm en la semana 24, 40 mm en la semana 28, 38mm en la semana 30 y 35mm en la semana 32.

Iams y cols (Iams et al, 1996) realizaron un estudio prospectivo, multicéntrico, usando la ecografía transvaginal para medir la longitud del cérvix en mujeres con embarazos únicos. Se examinaron 2915 mujeres a las 24 semanas y 2531 a las 28 semanas. Encontraron que el promedio de longitud cervical a las 24 semanas fue de  $34 \text{ mm} \pm 7.8 \text{ mm}$  para nulíparas y  $36,1 \pm 8.4 \text{ mm}$  para multíparas. A las 28 semanas la media de la longitud cervical había descendido a  $32,6 \pm 8.1 \text{ mm}$  para nulíparas y  $34.5 \pm 8.7 \text{ mm}$  para multíparas. De este modo, la disminución progresiva objetivada en este trabajo resulta similar a nuestros hallazgos.

Carvalho y cols realizaron un estudio con 529 exploraciones a gestantes asintomáticas las 11-14 semanas y posteriormente repitieron la exploración a las mismas pacientes a las 22-24 semanas. Observaron que existe una disminución progresiva de la longitud cervical a medida que avanza la gestación, estos autores describen valores superiores de longitud cervical en las dos primeras visitas, la media de la longitud cervical a las 11-14 semanas era de 42,4mm y descendía a 38,6mm a las 22-24 semanas, justifican la mayor longitud cervical en las primeras semanas de gestación a la inclusión de parte del segmento uterino inferior en la medición del cérvix de las primeras visitas (Carvalho et al, 2003).

Salomon y cols (Salomon et al, 2009) en población francesa, establecen curvas de normalidad de longitud cervical en gestaciones únicas entre la semana 16 y 36 incluyendo 6614 mediciones observando resultados similares a los nuestros para cada semana de gestación. Por el contrario, Valadares y cols (Valadares et al, 2010) en una serie de 1061 gestaciones únicas en Brasil, observan una evolución similar de la longitud cervical a lo largo de la gestación, pero con valores ligeramente inferiores a los nuestros, destacando en su serie una amplia desviación estándar a partir de la semana 25.

Nuestros resultados difieren ligeramente de las curvas de normalidad de Crispi y cols (Crispi et al 2004) sobre 147 gestaciones únicas, y 86 gemelares, en donde la longitud cervical medida desde la semana 12 disminuye progresivamente durante la gestación tanto en gestaciones únicas como en gemelares. En este trabajo tanto en gestaciones únicas como múltiples, el percentil 5 al inicio del segundo trimestre se situó en 25 mm. En nuestro trabajo, el percentil 5 de gestaciones únicas fue de 31 mm y en gemelares fue de 23 mm. En el tercer trimestre, Crispi y cols observaron una disminución muy marcada, especialmente en gestaciones múltiples que llegó a ser inferior a 10mm. Por tanto, la relevancia de una longitud cervical baja puede variar mucho según la edad gestacional.

A diferencia del presente trabajo, en el trabajo de Crispi, el número de mediciones previas a la semana 18, en gestaciones únicas, es muy escaso y lo mismo ocurre en embarazos gemelares en las mediciones antes de la semana

17. Lo que podría explicar, al menos en parte, la diferencia con nuestro trabajo, en cuanto al aumento de longitud cervical que observamos en las primeras 12 semanas de gestación.

Igualmente, aunque nuestro trabajo presenta valores medios superiores, sí que observamos menor dispersión de resultados para cada semana de gestación, de modo que los valores extremos del trabajo de Crispi y cols son superiores o inferiores a los nuestros. Probablemente la diferente selección de las pacientes y el escaso tamaño muestral expliquen esta diferencia entre ambas muestras.

En nuestro trabajo, en gestaciones gemelares, la curva de normalidad muestra un comportamiento similar a las gestaciones únicas. De este modo, los valores aumentaron hasta la semana 18, para posteriormente observarse un marcado descenso de los valores hasta el final de la gestación. Este marcado descenso de la longitud cervical en el tercer trimestre de gestación también se observa en otras series (Fujita M et al, 2002),(Bergelin I et al, 2003)( Prochazka M et al 2000), y recalcan la importancia de disponer de curvas de normalidad con el suficiente número de gestaciones, para no considerar valores inferiores durante el tercer trimestre como indicativos de amenaza de parto pretérmino.

Cuando analizamos la diferencia en la variación de la longitud cervical entre gestaciones únicas y gemelares, observamos tanto en nuestro trabajo como en el de Crispi y cols, mayores medidas de longitud cervical en gestaciones gemelares durante las primeras semanas de gestación, invirtiéndose este cociente a partir del segundo trimestre (Crispi et al, 2004). Este fenómeno podría deberse al incremento de masa uterina durante las primeras semanas de gestación, posteriormente la longitud cervical disminuye mas bruscamente debido al factor mecánico asociado con la gestación múltiple, que a su vez, explica al menos parcialmente, el mayor riesgo de prematuridad que presentan estas gestaciones. El volumen uterino que presentan las gestaciones gemelares asintomáticas alrededor de la semana 30 es aproximadamente igual al de la gestación única a término, esto también explica que el acortamiento de la longitud cervical sea más rápido en gestaciones triples y por lo tanto mayor sea el riesgo de prematuridad (Meath et

al, 2005). En nuestro trabajo, al igual que en otras series (Soriano et al, 2002), los embarazos gemelares, la mayoría obtenidos mediante técnicas de reproducción asistida, mostraron menor longitud cervical durante el segundo y tercer trimestre de la gestación.

Existen diferentes patrones de modificación cervical. Existen estudios en los que la longitud cervical permanece inalterable a lo largo de la gestación como en el publicado por Cook y cols (1996), y otros en los que se observa una disminución progresiva (Valentin et al, 2003), como ocurre en nuestra muestra.

En los últimos años se han publicado numerosos trabajos que estudian diferentes puntos de corte de medida de longitud cervical en distintas semanas de gestación y queda ampliamente demostrado que es útil para predecir los partos pretérmino y que cuanto más corta es la longitud cervical determinada por ecografía, mayor será el riesgo de parto o parto prematuro espontáneo. Sin embargo no existe consenso y si muchas diferencias entre los trabajos publicados en cuanto a que longitud debe considerarse corta, en que semana de gestación es mejor realizar esta medición y a que grupo de pacientes realizarla.

Es evidente que aproximadamente la mitad de los partos pretérmino espontáneo ocurren en mujeres nulíparas y sin factores de riesgo, por lo tanto si limitamos la exploración a aquellas pacientes con riesgo quedarían muchas pacientes sin valoración. Por otro lado lo que interesa es una selección precoz en un momento de la gestación en el que resulte efectivo implementar medidas preventivas y dar solución al problema.

La medida de la longitud cervical se debe realizar de forma precoz durante la gestación y buscar un punto de corte en que se puedan detectar el mayor número de pacientes con riesgo con la menor tasa de falsos positivos posibles. Por todo esto, la mayoría de los autores sugieren utilizar los percentiles de longitud cervical para estimar el riesgo de prematuridad. Crispi y cols localizan el percentil 5 de la población en el segundo trimestre en 25 mm (Crispi et al, 2004). En nuestro trabajo hemos calculado los percentiles en la semana 19-22 situándose el percentil 5 en 31 mm, estos valores son ligeramente superiores a los publicados en dicho trabajo. Dada la amplia

muestra de nuestro trabajo los resultados pueden ser extrapolados a otras muestras, empleando nuestros percentiles.

Por todo lo anterior expuesto parece acertado recomendar la exploración de la longitud cervical en el intervalo de semanas 18 a 22, utilizando como punto de corte el percentil 3 o 5 de nuestra población. Sería recomendable establecer de forma sistemática esta exploración a todas las gestantes independientemente que presenten o no factores de riesgo, entendiendo que el parto pretérmino es una situación de baja prevalencia y si nos centramos únicamente en pacientes de riesgo con antecedentes se quedaría una gran parte de la población con cérvix corto sin detectar.

A continuación comentaremos el análisis de la longitud cervical en función de otras variables de influencia.

La longitud cervical se ve influenciada en mayor o menor medida por situaciones que afectan a la gestación y por los antecedentes obstétricos de cada paciente. En nuestro estudio hemos analizado la influencia que ejercen sobre la medida de la longitud cervical a lo largo del embarazo variables como son: tabaquismo, antecedentes obstétricos (paridad, abortos previos y antecedentes de parto pretérmino), tipo de concepción, anomalías uterinas, edad materna e índice de masa corporal tanto en gestaciones únicas como en gemelares.

El empleo de técnicas de reproducción asistida ejerce una escasa influencia en la longitud cervical tanto cuando se trata de gestaciones únicas como en las gemelares. En gestaciones únicas no existen diferencias en la medida de la longitud cervical entre las pacientes que consiguieron su gestación mediante TRA y aquellas que lo hicieron de forma natural, salvo en las semanas 34-35 donde se observa una menor longitud cervical en las gestaciones conseguidas mediante TRA. Cuando se trata de gestaciones gemelares se observa al inicio de la gestación una menor longitud cervical en aquellas conseguidas mediante reproducción asistida sólo significativa en la semana 11-13. Aunque es conocido que las gestaciones conseguidas

mediante técnicas de reproducción asistida tienen mayor riesgo de prematuridad y morbimortalidad fetal, especialmente los gemelares (Moise et al, 1998), la posible influencia de la longitud cervical sobre estos aspectos debe ser escasa.

De las variables estudiadas que pueden influir en la medida de longitud cervical hemos de resaltar la influencia del tabaquismo. En nuestro estudio se observa, aunque sin significación estadística una menor longitud cervical al inicio de la gestación en las gestantes fumadoras en gestaciones únicas. En las gestaciones gemelares de fumadoras, si que se observa una menor longitud cervical que alcanza significación estadística en las primeras semanas. El hecho de que esta relación inversa se pierda puede ser debido al abandono o disminución del habito tabáquico a medida que avanza la gestación.

En el trabajo de Heath y cols, estudian la longitud cervical a las 23 semanas de gestación y su relación con las características demográficas y historia obstétrica previa. El grupo de gestantes fumadoras no presentó medidas de longitud cervical significativamente más bajas (Heath et al, 1998). Sin embargo, si que está demostrado que la incidencia de parto pretérmino es más alta en pacientes fumadoras que en no fumadoras, y esto puede ser debido a la concentración en liquido amniótico de factores inflamatorios mediadores de la activación de plaquetas (Wisborg et al, 1996), más que el hecho de que el tabaco pueda influir de forma directa sobre la longitud cervical.

Con respecto a la paridad, en nuestro trabajo, en gestaciones únicas se observa una menor longitud cervical durante las primeras semanas de gestación en gestantes nulíparas. Sin embargo, al final de la gestación está relación se invierte y las múltíparas presentan menor longitud cervical. En los trabajos revisados previos no se encuentran diferencias significativas entre la medida de la longitud cervical entre gestante nulíparas y múltíparas, aunque la incidencia de parto pretérmino es más alta en nulíparas que en múltíparas (Heath et al,1998).

En cuanto a las gestaciones gemelares en nuestro estudio existe una menor longitud cervical en gestantes nulíparas al inicio, sin embargo este

fenómeno no se invierte, siendo menor la longitud cervical en nulíparas durante toda la gestación.

Al comparar nuestros datos con los publicados por Crispi y cols en las curvas de normalidad de la población española, vemos que en su estudio tampoco se aprecian diferencias en la longitud cervical entre nulíparas y multíparas (Crispi et al, 2004).

Iams y cols (Iams et al, 1996), examinando 2915 mujeres a las 24 semanas y 2531 a las 28 semanas, si que encuentran diferencias de longitud cervical entre gestantes nulíparas y multíparas, siendo las gestantes multíparas las que presentan valores mayores de longitud cervical al igual que en nuestro estudio.

La historia de riesgo obstétrica, considerando la presencia de dos o más abortos previos, malformaciones uterinas, cirugía cervical o antecedentes de parto pretérmino, en nuestro estudio, al igual que en los trabajos de Crane y Visintine, se observa que aquellas pacientes con más de dos abortos presentan valores menores de longitud cervical a lo largo de la gestación tanto en gestaciones únicas como en gemelares (Crane et al, 2011), (Visintine et al, 2008). En los trabajos de Heath e Iams, la medición de la longitud cervical en la semana 23-24 presenta valores significativamente más bajos en el grupo de gestantes con historia de abortos del segundo trimestre (Heath et al, 1998), (Iams et al, 1996). La explicación a este fenómeno puede ser debida a que en la mayoría de las ocasiones el aborto se lleva a cabo de forma mecánica mediante dilatación cervical que de forma repetida puede producir cierto grado de insuficiencia cervical (Molin 1993).

Las gestantes con malformaciones uterinas presentaron una menor longitud cervical que se mantiene a lo largo de la gestación, tanto en gestaciones únicas como en gemelares. Esto mismo se observa en otros estudios en gestaciones únicas con malformaciones uterinas (Airoldi et al, 2005).

Considerando únicamente a las pacientes multíparas la proporción de parto pretérmino previo en gestaciones únicas se sitúa en el 9 % y del 20%

en gestaciones gemelares. Al igual que en otros estudios, observamos de forma significativa una menor longitud cervical en las pacientes con antecedentes de parto pretérmino desde el intervalo 19-20 hasta el término en gestaciones únicas. Sin embargo, en gestaciones gemelares no observamos diferencias en la longitud cervical de aquellas que tuvieron antecedentes de parto pretérmino. Posiblemente este resultado se vea condicionado por el escaso número de pacientes gemelares de nuestro estudio que tuvieron un parto pretérmino previo.

Otra de las variables estudiadas y su posible relación con la longitud cervical es la edad.

Londero y cols (2011) analizan la longitud cervical en gestantes durante el primer trimestre de gestación y lo comparan con no gestantes, estudiando la influencia de la edad materna, paridad, IMC y tamaño cervical y uterino. En el análisis multivariante, la longitud cervical se ve influenciada por la edad. De este modo, en mujeres de 18-20 años la longitud cervical es menor respecto a las más mayores, independientemente a la paridad. En nuestro trabajo, en gestaciones únicas no observamos claras diferencias en la longitud cervical en función de la edad, aunque si observamos que al principio de la gestación, la edad se correlaciona con la longitud cervical, de forma similar al trabajo de Londero y cols. Sin embargo, en gestaciones gemelares, existe una clara asociación entre la edad materna y la longitud cervical desde el principio de la gestación, manteniéndose con significación hasta el momento del parto. De este modo, a mayor edad mayor es la longitud cervical. Probablemente, esto se deba a que las mujeres más jóvenes presentan un cérvix no completamente desarrollado y puede explicar el mayor riesgo de parto pretérmino que se observa en adolescentes, especialmente en aquellas con menor longitud cervical, potenciándose este efecto en gestaciones gemelares.

En otro trabajo, Erasmus y cols (2005), realizaron un estudio sobre 1603 mujeres gestantes sudafricanas con medida de la longitud cervical a las 23 semanas de gestación. La edad materna se correlacionó positivamente con la longitud cervical en el segundo trimestre de gestación, observando que la longitud cervical era significativamente menor en aquellas gestantes con

historia previa de abortos, partos pretérmino previos, edad menor a 20 años e índice de masa corporal alterado no encontrando diferencias entre grupos étnicos.

Pretrovic y cols (2008) muestran como el aumento del IMC durante el primer trimestre de gestación se asoció a un acortamiento de la longitud cervical sin influir esto en el segundo trimestre, mientras que en el tercer trimestre, las gestantes con mayores IMC presentaban mayor longitud cervical. De este modo, el IMC afecta a la longitud cervical, con una tendencia negativa en el primer trimestre y positiva en el tercer trimestre. En el trabajo de Erasmus y cols (2005), la longitud cervical era menor en mujeres con IMC inferior a 20 kg/m<sup>2</sup>. En el trabajo de Londero y cols (2011), las pocas mujeres con IMC inferior a 19 kg/m<sup>2</sup>, presentaron también valores bajos de longitud cervical.

De estos trabajos se deduce que el IMC influye en la longitud cervical cuando este es muy bajo. Valores inferiores a 20 kg/m<sup>2</sup> suelen ir acompañado de otras variables, que también pueden influir en la predisposición al parto pretérmino, como es, edad temprana, el escaso control de la gestación, excesivo ejercicio físico y la alimentación escasa.

En nuestro trabajo, en gestaciones únicas, al principio de la gestación el IMC apenas influye en la longitud cervical. Por el contrario, y al igual que los trabajos mencionados, a partir de la semana 24, a mayor IMC mayor es la longitud cervical. No hemos analizado, dado el escaso tamaño muestral la influencia del bajo peso ( IMC<20 kg/m<sup>2</sup>) en la longitud cervical. En gestaciones gemelares, este efecto es similar, pero se observa desde la semana 11 y se mantiene hasta el final de la gestación.

El conocimiento de los factores que influyen en la longitud cervical a lo largo de la gestación es de gran importancia. Controlar en la medida de lo posible, los factores que influyen negativamente en la longitud cervical puede ser de vital importancia para prevenir el parto pretérmino, sobre todo en gestaciones de alto riesgo.

Por otra parte, conocer si los cambios en la longitud cervical durante el primer trimestre de gestación, y su evolución posterior, pueden ser importantes en la predicción del parto pretérmino, merece especial atención.

En nuestro trabajo, para evitar los sesgos derivados de la inclusión entre los partos pretérminos de aquellos inducidos por causas maternas o fetales que puedan aumentar falsamente el número de partos pretérmino, excluimos éstos del análisis de la predicción de parto.

Es conocido que las gestaciones gemelares tienen mayor riesgo de parto pretérmino. En nuestro trabajo, se observa como en gestaciones únicas el 8,6 % de los partos fue antes de la semana 37, mientras que en las gestaciones gemelares fue del 46%. De este modo, el riesgo de parto pretérmino antes de la semana 37 fue 9 veces mayor en gestaciones gemelares que en únicas. Esta diferencia también se observó de forma significativa entre gestaciones únicas y gemelares cuando comparamos las gestaciones antes de la semana 34 y antes de la semana 32. Por el contrario, no se observó una diferencia significativa en la proporción de partos de menos de 28 semanas probablemente por el escaso número de gestaciones que finalizaron antes de la semana 28. En EEUU los partos antes de la semana 37 son el 11.1% en gestaciones únicas y 60,4% en gemelares (Martin JA et al, 2009). Cortes y cols (2008) analizando los partos en el periodo 2000 -2006 en un hospital canario de tercer nivel, observan una incidencia de parto pretérmino de 6.4% en gestaciones únicas y de 45.3% en gestaciones gemelares, resultados muy similares a nuestra série.

En nuestro estudio, realizamos mediante un análisis univariante de las principales variables epidemiológicas en la predicción de parto pretérmino antes de las semanas 37, 34, 32 y 28, en gestaciones únicas, encontramos que la edad, la nuliparidad, el IMC y el antecedente de parto pretérmino previo, predicen en algún momento mayor riesgo de parto pretérmino. En gestaciones gemelares, de las variables epidemiológicas estudiadas, es el antecedente de parto pretérmino previo el que tiene mayor importancia en la predicción de parto.

En la literatura existen escasos trabajos y con resultados discordantes que analizan la relación de factores maternos y de historia obstétrica en la predicción de parto pretérmino. Heath y cols (1998) estudian la asociación de estos factores en 2567 gestaciones únicas para la predicción de parto antes de la semana 32 sin encontrar clara significación en la edad, IMC, tabaquismo, historia obstétrica previa, cirugía cervical y vaginosis bacteriana.

Cuando analizamos la edad de la madre en el primer trimestre de gestación como factor de riesgo de parto pretérmino, encontramos como a mayor edad mayor es el riesgo de parto prematuro en gestaciones únicas. Esta tendencia se observa en la predicción de parto prematuro en todos los grados de prematuridad aunque sin alcanzar significación estadística. Aunque estudios anteriores demuestran un incremento de la prematuridad en gestaciones de madres adolescentes nosotros no lo constatamos, ya que la edad media de nuestras pacientes fué superior a los 20 años. Este incremento de la prematuridad probablemente sea debido a factores sociales más que a factores intrínsecos de la edad (Zuckerman et al , 1984).

El índice de masa corporal (IMC) se asoció significativamente con un riesgo aumentado de parto antes de la semana 32. De este modo, a menor IMC mayor es el riesgo de parto antes de la semana 32 y 28. En estudios anteriores observamos que el bajo peso antes y durante la gestación se asocia a incremento de parto prematuro (Hickey CA et al. 1997) (Zhong et al , 2010). Este incremento de la prematuridad también puede estar asociado a factores sociales, más frecuentes en aquellas gestantes con un IMC bajo, como son el excesivo ejercicio mal control de la gestación y alimentación no adecuada.

Aunque estudios anteriores relacionan el tabaquismo con el riesgo de parto pretérmino y bajo peso al nacer, en nuestro estudio, el tabaquismo activo en el momento de la concepción no predice el parto pretérmino. Esta relación probablemente sea debida al incremento que se produce en el líquido amniótico de las mujeres fumadoras de factores inflamatorios activadores de la enzima que degrada las plaquetas (Narahara, et al 1993). A diferencia de otros factores de riesgo, el tabaquismo puede ser objeto de intervención durante la

gestación como lo muestran los estudios de Polakowsky y cols. (Polakowsky L et al, 2009).

En nuestro estudio, la presencia de malformaciones uterinas no predijo el parto pretérmino en ninguno de los periodos analizados, probablemente debido a la baja prevalencia de malformaciones uterinas en nuestra muestra. Sin embargo, en otros estudios, el análisis de las pacientes con malformaciones uterinas determina una probabilidad de parto pretérmino mayor con un OR de 7.4 para partos de menos de 34 semanas y con OR de 5.9 para partos de menos de 37 semanas (Hua et al, 2011).

Las pacientes que habían sufrido abortos en gestaciones previas no presentaron un riesgo aumentado de parto pretérmino en ninguno de los periodos analizados. Sin embargo, existen estudios que relacionan las intervenciones uterinas, como dilatación y legrado, con riesgo aumentado de parto pretérmino en gestaciones posteriores. El mecanismo no está claro pudiéndose deber a la colonización uterina de gérmenes, daño endometrial o ambos (Sha, et al 2009).

Cuando analizamos el riesgo de prematuridad de las gestaciones únicas en función de haber sufrido un parto pretérmino en gestaciones previas, observamos como existe una clara relación, al igual que la mayoría de los trabajos publicados (Spong, et al 2007). De este modo, las gestantes con partos pretérminos previos, presentan un riesgo aumentado de parto pretérmino. Al realizar el análisis univariante de las variables epidemiológicas en la predicción del parto pretérmino para cada grado de prematuridad en gestaciones únicas y gemelares observamos que la variable que con más fuerza se asocia a la prematuridad en todos sus grados es el parto pretérmino previo.

En nuestro trabajo, la forma de concepción ejerce una escasa influencia en el riesgo de parto prematuro.

Al realizar un análisis de las distintas técnicas, tampoco existen diferencias significativas entre ellas, cabe resaltar que aquellas mujeres que consiguieron su gestación mediante ovo donación presentaron con mayor

frecuencia partos pretérmino (10%) respecto a aquellas obtenidas mediante FIV (7,5%) e IAH (7%), en gestaciones únicas y esta tendencia se mantiene para los distintos grados de prematuridad, pero sin alcanzar significación estadística. En gestaciones gemelares el parto pretérmino fue mayor en las gestantes que consiguieron su embarazo mediante inseminación artificial que en el resto de técnicas, sin alcanzar significación estadística.

Aunque la gestación múltiple representa el factor de prematuridad más importante en las gestaciones derivadas de las técnicas de reproducción asistida (TRA), no se debe olvidar que hay frecuentemente otros factores de riesgo en parejas infértiles, tales como la edad materna avanzada, el consumo de tabaco, tensión psicológica y la presencia de anomalías uterinas ( Iams et al, 2003).

En nuestro estudio, la reproducción asistida se asoció independientemente con el riesgo de parto pretérmino, principalmente en gestaciones gemelares. Por ello para disminuir el problema de la prematuridad en reproducción asistida se debe hacer hincapié en evitar gestaciones múltiples, recomendar hábitos de vida saludables y buscar gestación en edades más tempranas.

Sin embargo, parecen existir otros mecanismos que aumentarían también el riesgo de prematuridad incluso en gestaciones únicas derivadas de técnicas de reproducción asistida. Recientemente han surgido estudios que muestran que las gestaciones únicas conseguidas mediante técnicas de reproducción asistida presentan peor pronóstico que las gestaciones únicas espontáneas, incluyendo el mayor riesgo de parto prematuro. En cambio las gestaciones múltiples, en especial gemelares presentarían un pronóstico similar independiente de su forma de obtención ( Pinborg et al, 2013).

A continuación comentaremos nuestra aportación en relación al valor de la longitud cervical como predictor de parto pretérmino.

Actualmente, parece demostrado que la longitud cervical es útil para predecir los partos pretérmino y que cuanto más corta sea esta longitud

determinada por ecografía, mayor será el riesgo de parto pretérmino espontáneo. Sin embargo, existen muchas diferencias entre los trabajos publicados en cuanto a que longitud nos ofrece la mejor rentabilidad en la predicción del parto pretérmino, cual es el mejor momento de la gestación en el que efectuar esta medición, conocer si existen diferencias entre los distintos grupos de pacientes y por último, determinar si existen otras variables predictoras que nos ayuden junto con la longitud cervical a una mejor predicción de parto pretérmino.

Conociendo esta asociación entre la longitud cervical y el riesgo de prematuridad, nos preguntamos la rentabilidad diagnóstica de la medición de la longitud cervical para el parto pretérmino, de modo que conozcamos en que momento de la gestación es útil y practico medir la longitud cervical como predictor de riesgo.

Numerosos trabajos han mostrado que con una medida ecográfica de longitud cervical entre las semanas 14 y 34 semanas en embarazadas asintomáticas es posible predecir los partos pretérmino. Heath y cols (1998) estudiaron un grupo de 2702 mujeres con embarazos únicos: la mediana de la longitud cervical en la semana 23 fue 38 mm. Dicha medida fue < 15 mm en el 1,7% ellas. En este grupo se hallaron el 86%, el 58% y el 20 % de los embarazos que parieron espontáneamente a < 28, < 32 y < 36 semanas, respectivamente. El riesgo de parto antes o durante la semana 32 disminuyó desde el 78% con una longitud cervical de 5 mm, al 4% con 15 mm, y al 0,5% con un cérvix de 50mm.

Según el trabajo publicado por Valentin y cols (2003) el riesgo de parto prematuro es inversamente proporcional a la longitud cervical y cuando más tardía es la medición ecográfica, mejor predice el parto prematuro. En numerosos trabajos se ha asociado la longitud cervical corta con incremento de riesgo de parto pretérmino en las semanas 18 a 22 (Taipale et al, 1998) (Berghella et al, 2007).

Nuestro trabajo, demuestra claramente, tanto en gestaciones únicas como gemelares, como la medición de la longitud cervical predice el parto pretérmino, en cualquiera de sus momentos, desde el primer trimestre de

gestación. De este modo, en gestaciones únicas la longitud cervical predice el parto antes de la semana 37 desde la semana 15 y el parto antes de la semana 34 desde la semana 11 de gestación. De igual modo, en gestaciones gemelares, esta predicción se observa en la semana 11 para la predicción antes de la semana 37, 34, 32 y 28. Sin embargo, y al igual que observa Valentin et al, conforme avanza la gestación observamos una mejor predicción del parto pretérmino. De este modo, tanto en gestaciones únicas como gemelares, las mediciones en las semanas 32-33 son las que mejor predicen el parto antes de la semana 37 y 34 y las semanas 24-26 las que mejor predicen el parto antes de la semana 32 y 28.

Existen controversias en el momento de realizar la medición. Algunos autores defienden realizarla ya en el primer trimestre, ya que los inconvenientes de realizar la medición en el segundo trimestre son la falta de identificación de las pacientes con incompetencia cervical y por otra parte, las medidas preventivas son más eficaces si se implementan de forma precoz. Greco y cols (2010) estandarizan la técnica de medición en el primer trimestre realizando medición endocervical y no incluir de esta manera el segmento uterino inferior. Estos autores si que encuentran útil la medición de la longitud cervical en el primer trimestre en la predicción del parto pretérmino (Greco et al, 2010).

No obstante, muchos autores no encuentran beneficio en la predicción de parto pretérmino al realizar la medición de forma precoz. En el trabajo realizado por Conoscenti y cols se realiza la medición cervical mediante ecografía vaginal, en el primer trimestre a 2469 gestaciones únicas asintomáticas de bajo riesgo (sin antecedentes de conización cervical ni embarazo pretérmino previo), tampoco se incluyeron a las que finalizaron en un parto pretérmino inducido. La media de semanas en las que se realizó la medición fue  $14 \pm 2$  semanas y la medida de la longitud cervical fue  $44 \pm 5,4$  mm. Estos autores no encontraron diferencias en la medida de la longitud cervical en el primer trimestre entre las pacientes que finalizaron la gestación a término y aquellas que tuvieron un parto prematuro (Conoscenti et al, 2003).

Berghella y cols (2007) al estimar el riesgo de parto pretérmino por edad gestacional en 705 gestantes de alto riesgo de parto pretérmino con un total de 2601 mediciones (3.7 de media) observan como gestantes con valores bajos de longitud cervical ya presentan alto riesgo de parto pretérmino incluso desde la semana 15 de gestación y demuestran que el riesgo de parto pretérmino espontáneo antes de las semana 35 disminuye aproximadamente un 6% por cada milímetro adicional de longitud cervical y aproximadamente un 5 % por cada semana adicional en la que se realiza esta medida.

Fox y cols (2010) estudian la asociación entre la longitud cervical durante el segundo trimestre de gestación y parto pretérmino en una cohorte retrospectiva de 309 gestaciones gemelares asintomáticas, observando a diferencia de nuestro estudio, que la medición de la longitud cervical durante las semanas 16-17, 18-19, y 20-21 no predicen el parto antes de las semanas 28, 32 y 35. Sin embargo la medición en las semanas 22-23 es la que encuentra asociación más fuerte entre la longitud cervical corta y el riesgo de parto pretérmino.

En la mayoría de trabajos mostrados en el metaanálisis de Crane y Hutchens (2008), la edad gestacional de la medición de la longitud cervical es la semana 20 a 24, no existiendo prácticamente trabajos que evalúen el valor predictivo en otros momentos de la gestación. En nuestro trabajo, analizamos la odds ratio de la longitud cervical en la predicción del parto pretérmino a lo largo de la gestación tanto en gestaciones únicas como en gemelares, observando como, conforme avanza la gestación disminuye la odds ratio de la longitud cervical, tanto en gestaciones únicas como en gemelares, y para todos los cortes de prematuridad. De todas formas, consideramos el intervalo de la semana 19 a 22 semanas como el idóneo para todos los demás análisis realizados debido a que presenta una odds ratio cercana a la de edades gestacionales posteriores.

Iams y cols (1996) observan la disminución progresiva de la longitud del cérvix a lo largo de la gestación y que el riesgo relativo de parto pretérmino antes de 35 semanas aumentó conforme se observaba mayor descenso de la longitud cervical. Así mismo, elaboraron percentiles, para cada medida de la

longitud cervical obtenida a las 24 semanas y establecieron el riesgo relativo para cada percentil, demostrando una relación inversa entre la medida de la longitud cervical y el riesgo relativo de parto pretérmino. En este sentido, existen autores que defienden que, tras detectar una paciente de riesgo, no sería necesario un seguimiento ecográfico ya que la tendencia sería hacia la disminución. No obstante existen estudios como el de Yoshizato en los que se valora la velocidad de cambio como factor de riesgo de parto pretérmino, por lo tanto dependiendo de la velocidad de cambio y según en que semana se inicie esta disminución sería necesario establecer una pauta de seguimiento u otra (Yoshizato et al, 2008).

Souka y cols (2011), elaboran un modelo de predicción de longitud cervical corta ( $\leq 15$  mm) en la semana 20-24, utilizando la medida de la longitud cervical realizada entre las semanas 11-14 y la historia materna. Este modelo de predicción mejoró considerablemente al realizar una segunda medición de la longitud cervical entre las semanas 16-19 de gestación e incluir el acortamiento de la longitud cervical que se produce entre la primera y segunda medición. En nuestro trabajo, mediante una análisis de regresión logística multivariante con efectos aleatorios, que considera todas las medidas de longitud cervical medidas para cada gestante, observamos como esta variación se asocia significativamente con parto antes de las semanas 37 y 34 en gestaciones únicas. No asociándose a parto pretérmino en gestaciones gemelares. Sin embargo, no hemos analizado los distintos patrones de variación de la longitud cervical en el tiempo como predictor de parto pretérmino.

Como hemos demostrado, la longitud cervical corta predice el parto pretérmino desde los primeros momentos de la gestación. Por tanto, teniendo en cuenta que todas las pacientes deben ser exploradas entre la semana 18 y 22 para el cribado de malformaciones fetales, aunque hay que incrementar el tiempo de exploración, parece adecuado instaurar en estas semanas la medición ecográfica de la longitud cervical, sin descartar repetir la medición en aquellas pacientes con longitud cervical corta o en aquellas pacientes con riesgo elevado de parto pretérmino y de este modo poder instaurar medidas

preventivas como son el uso de progesterona vaginal o la introducción de un pesario (Fonseca et al, 2007), (Goya M et al, 2012).

Existen tres grandes ensayos randomizados que investigan la eficacia del screening de medición de la longitud cervical y el posterior tratamiento con progesterona vaginal o cerclaje, para la prevención del parto pretérmino (Fonseca et al, 2007), (To et al 2004), (Hassan et al , 2011). Ninguno de estos trabajos demuestra la eficacia del tratamiento con cerclaje en mujeres con longitud cervical corta en el momento del screening. En cambio el tratamiento con progesterona vaginal, fácil de administrar, barata y sin efectos secundarios, en las mujeres con un cérvix corto en el momento de la medición, puede reducir la tasa de parto pretérmino. Sin embargo, deberían participar de este screening un gran número de mujeres para conseguir prevenir un porcentaje escaso de partos pretérminos (Cahill et al 2010) (Werner et al 2011). Las cuestiones que se deberían tener en cuenta cuando se implementa el screening de longitud cervical son: estándar de calidad y reproducibilidad en la medición de la longitud cervical, aplicación de estrategias terapéuticas a las poblaciones en las que no se conoce el beneficio, y por último, disposición de los obstetras para prescribir formulas de progesterona vaginal, no aprobadas por la Food and Drug Administration para el tratamiento del parto pretérmino (Parry et al, 2012).

Para valorar la precisión o rentabilidad diagnóstica de la longitud cervical como predictor del parto pretérmino en gestaciones únicas y gemelares por separado estudiamos el área bajo la curva ROC de la longitud cervical en la predicción del parto pretérmino para distintas edades gestacionales. Al igual que como variable predictora de parto pretérmino, el valor diagnóstico medido mediante este test nos mostró resultados de gran interés.

En gestaciones únicas, el área bajo la curva ROC mejoró conforme avanzaba la gestación, siendo moderado para la predicción de parto antes de la semana 37, con valores entre 0.51 y 0.77 según el momento de medición. Para el diagnóstico de parto antes de la semana 34, 32 y 28 la longitud cervical mostró mejores resultados predictivos.

En gestaciones gemelares, el área bajo la curva ROC mejora también conforme avanza la gestación. Los valores para la predicción de parto antes de la semana 37 no son mejores que en gestaciones únicas situándose estos entre 0.57 y 0.69 en función de la semana de medición. Para el diagnóstico de parto antes de la semana 34,32 y 28 la longitud cervical mostró mejores resultados predictivos, incluso que en gestaciones únicas.

Aunque el área bajo la curva ROC de la longitud cervical en la predicción de parto pretérmino aumenta conforme nos acercamos al momento del parto, en nuestra serie, tanto gestaciones únicas o gemelares y para los distintos tipos de parto pretérmino analizados, el intervalo de semanas 19 a 22 de gestación, presenta unos valores muy adecuados y cercanos a los máximos, lo que corrobora este periodo como buen momento en la medición del valor predictivo de prematuridad de la longitud cervical.

Después de valorar las curvas de rendimiento diagnóstico y observar como, tanto en gestaciones únicas como gemelares, el resultado mejora en la predicción de partos más prematuros, analizamos los distintos índices diagnósticos (sensibilidad, especificidad, likelihood ratio y valores predictivos) para los diversos puntos de corte de longitud cervical.

Conocer cual es el punto de corte de longitud cervical que nos sitúa a las pacientes dentro del grupo correcto con el menor coste posible (falsos positivos y negativos) es de vital importancia para el empleo de la longitud cervical como predictor de parto pretérmino.

Anderson y cols (1990) señaló un aumento de riesgo relativo (RR) de parto prematuro espontáneo conforme disminuye la longitud cervical y fue especialmente evidente si la longitud cervical era  $< 25$  mm o décimo percentil.

Fonseca et al (2007) utilizando un valor de corte de 15 mm en la semana 22, identificó un subgrupo de mujeres que suponía aproximadamente el 1.5% de la población femenina con un riesgo especialmente alto de tener parto pretérmino.

En nuestros resultados, en la medición durante las semanas 19-22 en gestaciones únicas para la predicción de los distintos momentos de

prematuridad, observamos que valores bajos de longitud cervical asocian baja sensibilidad, alta especificidad, bajo valor predictivo positivo y alto valor predictivo negativo, con un likelihood ratio positivo aceptable. Estos parámetros mejoran conforme buscamos predicciones de gestaciones más precoces.

En gestaciones gemelares, en la predicción de parto antes de la semana 37, se mantiene baja sensibilidad y elevada especificidad, pero con mejores valores predictivos positivos y peor valor predictivo negativo. Situación similar se observa en la predicción del parto antes de la semana 34 aunque con mejor valor predictivo negativo. Por el contrario, en la predicción del parto antes de la semana 32, valores bajos muestran baja sensibilidad y alta especificidad con bajo valor predictivo positivo y elevado valor predictivo negativo.

Por último, en la predicción antes de la semana 28, la sensibilidad y especificidad son excelentes con escaso valor predictivo positivo.

Con todo esto y basándonos en la información que nos proporcionan los distintos puntos de corte, consideramos que el percentil 5 es un punto óptimo de corte en el empleo de la longitud cervical en la práctica clínica para la predicción del parto pretérmino, a pesar de que según el tipo de gestación y el momento de predicción la rentabilidad diagnóstica es variable.

Globalmente, en gestaciones únicas, el percentil 5 de la longitud cervical presenta gran capacidad discriminatoria para resultados negativos (partos a término) y baja para identificar las gestaciones pretérminos entre pacientes con longitud cervical corta. Por otra parte en gestaciones gemelares existe más variación en los valores en función del grado de prematuridad a predecir.

Por otra parte, la razón de verosimilitud positiva de la longitud cervical, como expresión de la contribución de un valor menor del percentil 5 en el diagnóstico del parto pretérmino, es variable. En gestaciones únicas, esta razón de verosimilitud es regular en la predicción del parto antes de la semana 37 (LR 3.8) y buena en la predicción del parto antes de la semana 34 (LR 7.6), semana 32 (LR 9,0) y semana 28 (LR 6,2). Cuando estudiamos las gestaciones gemelares, la razón de verosimilitud muestra mejores resultados, siendo

buena en la predicción del parto antes de la semana 37 (LR 5,9) y 32 (LR 6,0) y excelente en la predicción del parto antes de la semana 34 (LR 11,6) y semana 28 (LR 32,0).

La longitud cervical es mejor predictor de parto pretérmino en gestantes asintomáticas de riesgo entendiéndose por estas aquellas pacientes con historia de parto pretérmino previo.

En el metanálisis de Crane y Hutchens (2008), evalúan la predicción de parto pretérmino, mediante la medición de la longitud cervical por eco en gestaciones únicas de mujeres asintomáticas de riesgo elevado. En este grupo incluye mujeres con antecedentes de parto pretérmino, anomalías uterinas o procedimientos sobre el cuello uterino como legrados repetidos o conización cervical. Se observa una variación de la likelihood ratio dependiendo de los distintos puntos de corte de la longitud cervical para cada edad gestacional, observándose una relación inversa entre la longitud cervical y la likelihood ratio. De modo que a mayor likelihood ratio menor punto de corte de longitud cervical. De este modo, para longitud cervical similar, una menor edad gestacional tiende a tener likelihood ratio superior. Los resultados de este estudio indican que la medida de la longitud cervical por debajo del punto de corte, para la edad gestacional establecida, es predictor del parto antes de la semana 35. Así, se observa desde un LR de 1.32 para longitud menor de 35 mm, LR de 3.2 para longitud cervical <30 mm y hasta un LR de 30.5 para la longitud cervical menor de 15 mm. En nuestro trabajo, observamos un LR de 7.6 para un punto de corte del percentil 5 (31mm) para la predicción de parto antes de la semana 34, manteniéndose de igual manera esta relación inversamente proporcional entre las LR y el punto de corte.

En un reciente estudio, Lim y cols (2011) realizan una revisión de la literatura de la longitud cervical como predictor del parto pretérmino en mujeres con gestaciones gemelares asintomáticas, al realizar un metanálisis de 21 estudios que incluían 2757 gestaciones múltiples que evaluaban de forma bivariada la predicción de parto pretérmino mediante el análisis de la longitud cervical. El análisis de los datos disponibles muestran una fuerte asociación entre la longitud cervical corta y el parto pretérmino en gestaciones múltiples.

Sin embargo, debido a una gran variación en la edad gestacional en el momento de medición, distintos puntos de corte de longitud cervical, grado de prematuridad y también debido a la falta de existencia de medidas preventivas y tratamientos eficaces para disminuir la magnitud del problema, este grupo no recomienda la aplicación de estos test en la práctica clínica. La sensibilidad de este estudio es generalmente baja y se incrementa a medida que aumentamos el punto de corte de la medida de la longitud cervical y disminuye el grado de prematuridad a expensas de la especificidad. La especificidad es alta y se incrementa con edades gestacionales más tempranas en el momento del test. Al igual que nuestros datos, se observa como las curvas ROC presentan rentabilidades moderadas, con bajas sensibilidad y alta especificidad para cortes inferiores a 30 mm.

No obstante, en todos los momentos analizados observamos baja sensibilidad y valor predictivo positivo, lo que limitan la utilidad de la medición de la longitud cervical como método aislado de screening.

Queda ampliamente demostrado que la longitud cervical se relaciona inversamente con el riesgo de parto pretérmino en mujeres asintomáticas. En el trabajo de Iams y cols (1996) el riesgo relativo de parto pretérmino antes de 35 semanas aumenta cuando la longitud cervical disminuye. En dicho trabajo se elaboran, al igual que en el nuestro, percentiles de la medida de la longitud cervical obtenida a las 24 semanas, estableciendo el riesgo relativo para cada percentil.

Sin embargo cuando se trata de poblaciones de bajo riesgo, el valor predictivo negativo y la sensibilidad fueron pobres en estas poblaciones de bajo riesgo, (Berghella et al , 2003), ( Berghella et al , 2007), (Crane JM et al , 2008).

Davies y cols (2008), en un estudio doble ciego observacional sobre 964 gestantes de bajo riesgo encontraron una sensibilidad de 57% y una especificidad de 82% en la predicción del parto pretérmino antes de la semana 35, usando 30 mm como punto de corte en el intervalo de semanas entre la 24 y 28. El valor predictivo positivo de parto pretérmino fue solo 4.5. En nuestro trabajo considerando el percentil 5 (31mm) de la medición realizada en la

semana 19-22 encontramos un valor predictivo del 13% y valor predictivo negativo del 98% en la predicción del parto pretérmino antes de la 34 semanas.

En vista de estos trabajos, y tal como reconoce la última guía clínica de la SOGC, no se recomienda la realización de la medición de la longitud cervical de rutina a las pacientes de bajo riesgo ya que la sensibilidad y valor predictivo positivo es baja, además de carecer de intervenciones efectivas(SOGC, 2011).

Por todo esto, la principal limitación del uso de la longitud cervical como predictor de parto pretérmino de forma aislada, es no ponderar el riesgo individual de cada gestante en función de la presencia o ausencia de los demás factores que influyen en el riesgo de parto prétermino.

En la última parte del presente trabajo, tratamos de dilucidar, mediante análisis de regresión múltiple, cuáles son las diferentes variables influyentes en el parto pretérmino.

Otra de las novedades de nuestro análisis de regresión múltiple es que consideramos la longitud cervical como una variable dinámica a lo largo de toda la gestación, manteniendo la significación estadística. Lo que demuestra que tanto el valor de la longitud cervical como su variación en el tiempo influyen en el momento del parto. Yoshizato y cols (2008) estudian esta velocidad de cambio como factor de riesgo de parto pretérmino, por lo tanto dependiendo de la velocidad de acortamiento cervical y según en qué semana se inicie, se podría establecer diferentes pautas de seguimiento. Conocer más profundamente los distintos modelos de comportamiento en el tiempo de la longitud cervical, y su influencia sobre la prematuridad requerirá futuras investigaciones.

Berghella y cols (2007), estudiaron 705 mujeres con alto riesgo de parto pretérmino por antecedente de parto pretérmino previo, biopsia cervical, anomalías mullerianas o dos ó más dilataciones o evacuaciones previas. A

partir de 2601 mediciones ecográficas calculan la probabilidad de parto antes de la semana 35, 32 y 28 en función de la longitud cervical para cada semana de gestación con la idea de ser usadas como tablas de riesgo en este grupo de mujeres.

En un estudio poblacional que incluyó múltiples variables relacionadas con parto prematuro, Goldenberg y cols (2008), identificaron que los factores de riesgo con mayor peso fueron el antecedente de parto prematuro (el riesgo aumenta significativamente a mayor número de partos prematuros y a menor edad gestacional de ocurrencia), un acortamiento de la longitud cervical determinado por ultrasonido, la presencia de fibronectina fetal en secreciones cervicovaginales, el desarrollo de vaginosis bacteriana y un bajo índice de masa corporal previo al embarazo.

Un estudio de la Fundación de Medicina Fetal del King's College Hospital en Londres fue capaz de consolidar factores de riesgo presentes en la madre junto con la medición del canal cervical para proporcionar un riesgo específico de parto prematuro (antes de las 32 semanas) en pacientes de la población general examinadas entre las 22 y las 24 semanas. El estudio demostró que este modelo fue capaz de detectar un 69% de las pacientes que tuvieron un parto prematuro (para una tasa de falsos positivos de 10%), cifra superior a la sensibilidad obtenida mediante la aplicación de factores de riesgo o la longitud del canal cervical por separado (To et al, 2006).

Celik et al (Celik et al, 2008) en un estudio observacional prospectivo sobre 58807 gestaciones únicas con medición de longitud cervical entre las semanas 20 y 24 encuentra resultados de área bajo la curva ROC para la longitud cervical en la predicción de parto pretérmino (antes de semana 37, 33, 30 y 28) muy similares a los nuestros. En este estudio realizan un análisis de regresión logística múltiple con diferentes variables que influyen en el parto pretérmino como son las características demográficas, historia obstétrica materna y longitud cervical. En el concluyen que la combinación de varias variables es mejor método de predicción que la longitud cervical aislada. La mejor predicción del parto prematuro la proporciona la longitud cervical y mejora cuando se añade la historia obstétrica. En dicho análisis multivariante

las variables que finalmente incluyen son la longitud cervical, la nuliparidad y el antecedente de parto pretérmino.

Indudablemente, es el antecedente de parto pretérmino previo el factor que mayor riesgo determina de una nueva gestación prematura, independientemente de si la gestación es única o gemelar o del momento de la prematuridad, y de forma independiente al resto de factor influyentes.

Por otra parte, en nuestro estudio demostramos, que la longitud cervical se asocia con el parto pretérmino, principalmente en gestaciones únicas, al considerarla como variable a lo largo de la gestación, de modo que la variabilidad de la longitud cervical es un factor importante en el riesgo de prematuridad.

Conociendo las variables relacionadas con el parto pretérmino y considerando el periodo entre las semanas 19 y 22 como el más adecuado por motivos que ya hemos mencionado, realizamos un análisis multivariante de regresión logística y elaboramos tablas de riesgo con las variables significativas. El propósito de hacer una evaluación del riesgo de parto pretérmino es identificar los factores de riesgo, estimar el riesgo de prematuridad y utilizar este cálculo para hacer un manejo terapéutico apropiado de aquellos factores de riesgo modificables. La predicción del riesgo de parto pretérmino de una gestante puede ser una guía muy útil para tomar decisiones sobre la intensidad de las intervenciones preventivas.

En dicho cálculo incluimos variables que influyen en la prematuridad como son la paridad, edad, antecedentes de parto pretérmino, forma de concepción y longitud cervical. De esta manera, al igual que se realiza la historia obstétrica y la ecografía dismorfológica entre la semana 18 y 22 de la gestación se establece el riesgo de parto pretérmino de cada paciente y de esta manera actuar en consecuencia aplicando medidas preventivas.

En las tablas de riesgo de gestaciones únicas, las variables incluidas en el modelo para la predicción de parto antes de las semanas 37 o 35 fueron la longitud cervical medida en las semanas 19 a 22, el antecedente de parto pretérmino, la nuliparidad, la edad y la forma de concepción. Con estas

variables, nuestro modelo de riesgo categorizaba correctamente al 85% de partos antes de la semana 37 y al 95% de partos antes de la semana 34, manteniendo baja sensibilidad y elevada especificidad.

Por otra parte, en gestaciones gemelares, las variables incluidas en el modelo fueron la longitud cervical, la edad y la forma de concepción. Con estas variables, nuestras tablas de riesgo categorizaba correctamente al 69% de partos antes de la semana 37 y al 79% de partos antes de la semana 34, manteniendo, al igual que en gestaciones únicas, baja sensibilidad y elevada especificidad.

Con todo ello, podemos afirmar que un método combinado de screening puede ser aplicado fácilmente en la práctica clínica teniendo en cuenta la historia obstétrica y la medida ecográfica de longitud cervical. Esta implementación puede realizarse de forma rutinaria, de modo que el cálculo del riesgo de parto pretérmino nos ayude a realizar medidas preventivas, en pacientes de alto riesgo de parto pretérmino, y por ende, disminuir la morbimortalidad neonatal asociada a esta prematuridad.

Conocer si estas escalas predicen el parto pretérmino con suficiente exactitud en población gestante requerirá futuras investigaciones para su validación.



## **6. CONCLUSIONES**



1. La longitud cervical varía a lo largo de la gestación, disminuyendo progresivamente a partir de la semana 20-22. Este descenso es más acusado en gestaciones gemelares.
2. Los embarazos únicos y gemelares obtenidos por reproducción asistida presentan longitudes cervicales similares a los de concepción natural.
3. Las variables que determinan menor longitud cervical en gestaciones únicas son: la nuliparidad, la presencia de abortos previos, parto pretérmino previo, anomalías uterinas y bajo peso materno. En gestaciones gemelares estas variables son: el tabaquismo, nuliparidad, anomalías uterinas, menor edad y bajo peso materno.
4. La menor longitud cervical aumenta el riesgo de parto pretérmino espontáneo desde edades gestacionales tempranas, tanto en gestaciones únicas como en gemelares. Los acortamientos cervicales detectados en edades gestacionales avanzadas predicen mejor el parto pretérmino espontáneo.
5. Aunque a medida que avanza la gestación la longitud cervical corta predice mejor el parto pretérmino espontáneo, el intervalo de semana 19-22 presenta buena rentabilidad diagnóstica. Sin embargo, esta rentabilidad para los distintos grados de prematuridad muestra bajo valor predictivo positivo y excelente valor predictivo negativo, exclusivamente para percentiles muy bajos de longitud cervical.
6. Un cérvix mayor o igual a 3,1cm en la semana 19-22 excluye con un alta fiabilidad la posibilidad de parto pretérmino espontáneo antes de la semana 32 en únicos, y antes de la semana 28 en gemelos (valor predictivo negativo superior al 99%).
7. Las variables que de forma independiente influyen en el parto pretérmino difieren entre gestaciones únicas y gemelares, y en función del grado de prematuridad. En gestaciones únicas, es la presencia de parto pretérmino previo la que confiere mayor riesgo de prematuridad, influyendo en menor medida también la nuliparidad y la longitud cervical. En cambio en gestaciones gemelares también influye la edad y el modo de concepción.

8. Teniendo en cuenta todas las variables que influyen en el parto pretérmino, la elaboración de tablas de riesgo nos ayuda a predecir de forma más fiable el riesgo de prematuridad.

## **7. BIBLIOGRAFIA**



- ACOG Comité Opinión number 324: perinatal risks associated with assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol* 2005;106:1143-46.
- ACOG Committee opinion. Antibiotics for preterm labor. *Obstet Gynecol* 2009; 114:1159-60.
- ACOG Practice Bulletin. Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol* 2012; 119:1308-17.
- Airoidi J, Berghella V, Sehdev H, Ludmir J. Transvaginal ultrasonography of the cervix to predict preterm birth in women with uterine anomalies. *Obstet Gynecol* 2005; 106:553-6.
- Allen VM, Wilson RD. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. Joint SOGC-CFAS guideline no. 173, March 2007. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 28:220-33.
- Althuisus SM, Dekker GA, van Gejin HP, et al: Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial (CI-PRACT): Study design and preliminary results. *Am J Obstet Gynecol* 2002;183: 823-829.
- Andersen AN, Gianoroli L, Felberbaum R, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2002: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2006;21:1680-1697.
- Andersen HF, Karimi A, Sakala EP, Kalugdan R. Prediction of cervical cerclage outcome by endovaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1102-6.
- Anderson HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:859-67.
- Behrman RE, Butler AS. Preterm birth: causes, consequences, and prevention. National Academies Press: Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy outcomes, Board on Health Sciences Policy, Institute of Medicine of the National Academies; 2007.
- Bergelin I, Valentin L. Cervical changes in twin pregnancies observed by transvaginal ultrasound during latter half of pregnancy: a longitudinal, observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 556-563.

- Bergh T, Ericson A, Hillensjo T, Nygen KG, Wennerholm UB.: Deliveries and children born after in vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999;354:1579-85.
- Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005;106:181-9.
- Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter J. Gestational Age at Cervical Length Measurement and Incidence of Preterm Birth. *Obstetrics & Gynecology* 2007; 110:311-317.
- Berghella V, Tolosa JE, Kulhman K, et al. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:723-30.
- Beta J, Ventura W, Akolekar R, Syngelaki A, Nicolaides KH: Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors and placental perfusion and function at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 75–83.
- Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964;24:266-8.
- Brik M, Antonio P, Perales-Puchalt A, Diago V, Perales A. Cervical interleukin-6 as a predictive test for preterm delivery in symptomatic women: preliminary results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;155(1):14-8.
- Brik Spinelli M, Martínez Hernández A, Casanova C, Perales A. Phosphorylated Insulin-like Growth Factor Binding Protein 1 (pIGFBP-1) and cervical measurement in women with threatening preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010; 89: 268-274.
- Burger M, Weber Rossler T, Willmann M. Measurement of the pregnant cervix by transvaginal sonography: an interobserver study and new standards improve the interobserver variability. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:188-93.
- Burger M, Weber-Rössler T, Willmann M. Measurement of the pregnant cervix by transvaginal sonography: an interobserver study and new standards to improve the interobserver variability. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;9(3):188-93.
- Cahill AG, Odibo AO, Caughey AB. Universal cervical-length screening and treatment with vaginal progesterone to prevent preterm birth : a decision and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:548.e1-8.
- Carvalho M, Bittar R, Brizot M, Maganha P, Da Fonseca E, Zugaib M. Cervical length at 11-14 weeks and 22-24 week's gestation evaluated by transvaginal sonography, and gestational age at delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:

135-139.

- Celik E, To M, Gajewska K, Smith GC, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group: Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 549–554.
- Cicero S, Skentou C, Souka A, To MS, Nicolaides KH. Cervical length at 22-24 weeks of gestation: comparison of transvaginal and transperineal-translabial ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 A;17(4):335-40.
- Combs CA, Garite T, Maurel K, Das A, Porto M. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for twin pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2011;204:221e1–8e.
- Combs CA. Vaginal progesterone for asymptomatic cervical shortening and the case for universal screening of cervical length. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206:101-3.
- Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200:595-609.
- Conoscenti G, Meir Y, D'Ottavio G, Rustico M, Pinzano R, Fischer-Tamaro L, et al. Does cervical length at 13-15 weeks' gestation predict preterm delivery in an unselected population?. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21(2): 128-134.
- Constantine MM, Weiner SJ; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2009 ;114(2 Pt 1):354-64.
- Cook CM, Ellwood DA. A longitudinal study of the cervix in pregnancy using transvaginal ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:16-8.
- Cooper RL, Goldenberg RL, Davis RO, Cutre GR, Dubard MB, Corliss DK, Andrews JB. Warning symptoms, uterine contractions and cervical examination findings in women at risks of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1990;162:748-54.
- Copper RL, Goldenberg RL, Dubard MB, Hauth JC, Cutter GR. Cervical examination and tocodynamometry at 28 weeks gestation: Prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:666-71.

- Cortés Cros, E; Cabrera Morales, F; Vega Guedes, B; García Delgado, R; Valle Morales, L. Embarazo múltiple vs embarazo único: estudio comparativo de resultados perinatales. SEGO 2008.
- Crane J, 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;31:579-87.
- Crane J, Hutchens. Transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length in asymptomatic high-risk women with short cervical length in the previous pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:38-43.
- Crispi F, Llurba E, Pedrero C, Carreras E, Higuera T, Hermosilla E, Cabero L, Gratacós E. Curvas de normalidad de la longitud cervical ecográfica según la edad gestacional en la población española. *Prog obstet Ginecol* 2004;47(6):264-71.
- Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jun 15;(6): CD003935.
- Davies G, Ottenhof C, Woodman M, Farley A, Julien N, Van Vugt D, Day A. Cervix length and relaxin as predictors of preterm birth. *J Obstet Gynecol Can* 2008;30(12):1124-31.
- Davis JL, Ray-Mazumder, S, Hobel, CJ, et al. Uterine leiomyoma in pregnancy: a prospective study. *Obstet Gynecol* 1990; 75:41.
- Dhont, M., de Neubourg, F., van der Elst, J. and de Sutter, P. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study. *J. Assist. Reprod. Gen* 1997; 10, 575–580.
- Dilek TU, Yazici G, Gurbuz A, Tasdelen B, Gulhan S, Dilek B, et al. Progressive cervical length changes versus single cervical length measurement by transvaginal ultrasound for prediction of preterm delivery. *Gynecol obstet Invest* 2007;64:175-9.
- Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 21:CD004661.
- Eichenwald E C, Stark A R. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 2008; 358:1700- 1711.
- El-Bastawissi AY, Williams MA, Riley DE, Hitti J, Drieger JN. Amniotic fluid interleukin-6 and preterm delivery: a review *Obstet Gynecol* 2000; 95: 1056 - 64.

- Elizur SE, Yinon Y, Epstein GS, Seidman D, Schiff E et al. Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 detection in preterm labor: Evaluation of a Bedside Test. *Am J Perinatology* 2005; 22: 305 - 9.
- Erasmus I, Nicolaou E, van Gelderen CJ, Nicolaidis KH. Cervical length at 23 weeks' gestation-relation to demographic characteristics and previous obstetric history in South African women. *S Afr Med J* 2005;95 (9);691-695.
- Espinoza J, Gonçalves L, Romero R, Nien J, Suites S, Kim Y et al. The prevalence and clinical significance of amniotic fluid "sludge" in patients with preterm labor and intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 346-352.
- FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC III; Hauth JC, Wenstrom KD, eds. *Williams Obstetrics*. 21 st ed. New York: Mac Graw Hill, 2001:780.
- Field DJ, Dorling JS, Manktelow BN, Draper ES. Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: prospective cohort study of 1994-9 compared with 2000-5. *British medical Journal*. 2008;336(7655):1221.
- Fleisher AC, Manning FA, Jeanty F, Romero R. *Sonography in obstetrics and gynecology: principles and practice*. 6<sup>a</sup> ed. New York. McGraw-Hill,2000.p.821-41.
- Fonseca RB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis K; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357(5): 462-469.
- Fox N, Rebarber A, Roman A, Klauser C, Saltzman D. Association Between Second-Trimester Cervical Length and Spontaneous Preterm Birth in Twin Pregnancies. *J Ultrasound Med* 2010;29:1733-1739.
- Fujita M, Brizot M, Liao A, Bernath T, Cury L, Nerto J, et al. Reference range for cervical length in twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:856-859.
- Giraldo-Isaza MA, Berghella V. Cervical cerclage and preterm PROM. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54:313-20.
- Goldenberg R, Cliver S, Mulvihill F et al. Medical, psychosocial and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 175:1317-24.
- Goldenberg R, Iams J, Das A, Mercer B, Meis P, Moawad A, et al. The Preterm Prediction Study: sequential cervical length and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 636-643.

- Goldenberg RL, Iams JD, Miodovnik M, Van Dorsten JP, Thurnau G, Bottoms S, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Das A, Caritis SN, McNellis D. The preterm prediction study: Risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-fetal medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1047-53.177:853-8.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008; 371: 75-84.
- Goldenberg RL, Iams JD, Das A, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, et al. The Preterm Prediction study: Fetal Fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1996; 87:636-43.
- Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: the value of new vs. Standard risks factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *Am J Public Health*. 1998; 88:233.
- Gonik-Creasy 1980 Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC. System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 1980; 55:692-5.
- Goya M, Pratcorona L, Merced C, y cols Pesario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) Trial Group. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomized controlled trial. *Lancet*. 2012; 12; 379(9828): 1800-6.
- Greco E, Lange A, Ushakov F, Calvo JR, Nicolaides K. Prediction of spontaneous preterm delivery from endocervical length at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*.2011;31:84-89.
- Haas JS; Fuentes-Afflick E; Stewart AL; Jackson RA; Dean ML; Brawarsky P; Escobar GJ Prepregnancy health status and the risk of preterm delivery. *Arch Pediatr Adolescent Med* 2005 Jan; 159(1):58-63.
- Hack M, Taylor HG, Drotar D. Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs of school-aged children born with extremely low-birth-weight in the 1990s. *JAMA* 2005; 294:318-25.
- Hassan S, Romero R, Hendler I, Gomez R, Chalet N, Espinoza J, et al. A sonographic short cervix as the only clinical manifestation of intramniotic infection. *J Perinat Med* 2006; 34: 13-19.
- Hassan S, Romero R, Berry S. Patients with ultrasonographic cervical length  $\leq$  15 mm has a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1458-1467.

- Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:18-31.
- Heath V, Southall T, Souka A, Elisseou A, Nicolaides K. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 312-317.
- Heath V, Southall T, Souka A, Novakov A, Nicolaides K. Cervical length at 23 weeks of gestation: relation to demographic characteristics and previous obstetric history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 304-311.
- Heijnen E, Eijkemans, De Klerk C, et al. A mild treatment strategy for in- vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 369:743-49.
- Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception; a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004; 328:261–5.
- Heron M, Sutton PD, Xu J, Ventura SJ, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2007. *Pediatrics* 2010 Jan;125(1):4-15. *Epub* 2009 Dec 21.
- Hickey CA, Cliver SP, McNeal SF, Goldenberg RL. Low pregravid body mass index as a risk factor for preterm birth: variation by ethnic Group. *Obstet Gynecol* 1997; 82:206-12.
- Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, et al. Asociación between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1737-1742.
- Hosono S, Ohno T, Kimoto H, Shimizu M, Harada K. Morbidity and mortality of infants born at the threshold of viability: ten years' experience in a single neonatal intensive care unit, 1991-2000. *Pediatr Int* 2006; 48:33-39.
- Hua M, Odibo AO, Longman RE, Macones GA, Roehl KA, Cahill AG. Congenital uterine anomalies and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(6):558.
- Iams JD, Berghella V. Care for women with prior preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 89 - 100.

- Iams JD, For the national institute of Chile health and development Maternal Fetal Medicine Unit Network: Uterine contraction frequency and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:S188.
- Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Jonson F, Roberts JM. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996; 334:567-72.
- Iams JD, Newman RB, Thom EA, Goldenberg RL, Mueller-Heubach E, Moawad A, et al. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med* 2002; 346: 250-5.
- Jackson RA, Gibson KA, Wu Yw, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in Vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 4- Loghe H, Walker JJ. Towards improved neonatal outcome: future strategies. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2004; 9, 491-498.
- Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 4;(8):CD001058.
- Klam SL, Leduc L, Management options for preterm labour in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26:339-45.
- Klebanoff MA, Hillier SL, Nugent RP. Is bacterial vaginosis a stronger risk factor for preterm birth when it is diagnosed earlier in gestation?. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:470?
- Klein K, Rode L, Nicolaides KH, Krampfl-Bettelheim E, Tabor A; PREDICT Group. Vaginal micronized progesterone and risk of preterm delivery in high-risk twin pregnancies: secondary analysis of a placebo-controlled randomized trial and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 38:281-7.
- Klein LI, Gibbs, RS. Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection associated preterm birth. *Am Obstet Gynecol* 2004;190 :1493.
- Koike T, Minakami, H, Kosuge, S, et al. Uterine leiomyoma in pregnancy: its influence on obstetric performance. *J Obstet Gynaecol Res* 1999; 25:309.
- Koudstaal J, Braat D.D.M, Bruinse H.W, Naaktgeboren N, Vermeiden J.P.W. Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Human Reproduction* 2000:15(8); 1819-1825.
- Krupa FG, Faltin D, Cecatti JG. Predictors of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 94:5-11.

- Kurkinen-Räty M, Ruokonen A, Vuopala S, Koskela M, Rutanen E, Kärkkäinen T, Jouppila P. Combination of cervical interleukin-6 and -8, phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1 and transvaginal cervical ultrasonography in assessment of the risk of preterm birth. *BJOG* 2001; 108: 875 - 81.
- Kusanovic J, Espinoza J, Romero R, Gonçalves L, Nien J, Soto E, et al. Clinical significance of the presence of amniotic fluid 'sludge' in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30(5): 706-714.
- Lamont RF, Nhan-Chang CL, Sobel JD y cols. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 205:177-90.
- Lamont RF, Nhan-Chang CL, Sobel JD y cols. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 205:177-90.
- Lange M, Frank KC, Wessel J, Buscher U, Dudenhausen JW. Elevation of interleukin-6 levels in cervical secretions as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 326 - 9.
- Lawn JE, Counses S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005;365:891-900.
- Lee YM, Cleary-Goldman J, D'Alton ME. The impact of multiple gestations on late preterm (near terms) births. *Clinical Perinatol* 2006; 33:777-92.
- Lim A, Hegeman M, Huis in `T Veld, Opmeer B, Bruinses W, Mol B. Cervical length measurement for the prediction of preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38:10-17.
- Lockwood C, Guindini A, Wein R, Lapinski R, Casal D, Berkowitz R. Increased interleukin- 6 concentrations in cervical secretions are associated with preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1097 - 102.
- Londero A, Bertozzi S, Fruscalzo A, Driul L, Marchesoni D. Ultrasonographic assessment of cervix size and its correlation with female characteristics, pregnancy, BMI, and other anthropometric features. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283; 545-550.

- Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C, Oakley L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane database Syst Rev* 2004.
- Magee L, Sawchuk D, Synnes A, et al: Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada clinical practice guideline. *J Obstet Gynaecol Canada* 2011;258: 516-29.
- Makena™ (hydroxyprogesterone caproate) US prescribing information; available at: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=a1998c1d-8337-4f00-8dcb-af3b54d39b77>.
- Manoura A, Korakaki E, Hatzidaki E, et al.: Perinatal outcome of twin pregnancies after in vitro fertilization. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2004, 83:1079-1084.
- Markestad T, Kaaresen PI, Ronnestad A, Reigdtad H, Lossius K, Medbo S, Zanussi G, Engelund IE, Skjaerven R, Irgens LM. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics* 2005 May; 115(5):1289-98.
- Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009; 57:1-102.
- Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2005 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep*. 2008; 57(2):1-32.
- McDonald S, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcome of in vitro fertilization twins: A systematic review and meta-analyses. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:141-52.
- McKinlay CJ, Crowther CA, Middleton P, Harding JE. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206:187-94.
- Meath AJ, Ramsey PS, Mulholland TA, Rosenquist RG, Lesnick T, Ramin KD. Comparative longitudinal study of cervical length and induced shortening changes among singleton, twin, and triplet pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1410-1415?
- Mercer B. Antibiotics in the management of PROM and preterm labor. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012; 39:65-76.
- 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; 174:1885-93.

- Min JK, Claman P, Hughes E, et al. Guidelines for the number of embryos to transfer following in vitro fertilization. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:799-813.
- Moise J, Laor A, Armon Y. The outcome of twin pregnancy after IVF. *Human. Reprod* 1998;13; 1702-1705.
- Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-Term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008;359:262.
- Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG* 2003; 110(Suppl 20):30-33.
- Mukhopadhaya N, Arulkumaran S. reproductive outcome after in vitro fertilization. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007, 19; 113-119.
- Nageotte MP, Dorchester W, Porto M, Keegan KA Jr, Freeman RK. Quantitation of uterine activity preceding preterm, term and post term labor. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 158:1254-918.
- Narahara H, Johnson JM. Smoking and preterm labor: effect of cigarette smoke extract on the secretion of platelet activating factor acetylhydrolase by human decidual macrophages. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1321-6.
- Nicolaides KH, A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment *Prenat Diagn* 2011; 31: 3–6.
- Norwitz ER. Prevention of spontaneous preterm birth. *UpToDate* 2012.
- Norwitz ER. Prevention of spontaneous preterm birth. *UpToDate* 2012.
- Norwitz ER. Progesterone supplementation to reduce the risk of spontaneous preterm birth. *UpToDate* 2012.
- Norwitz ER. Progesterone supplementation to reduce the risk of spontaneous preterm birth. *UpToDate* 2012.
- Okitsu O, Mimura T, Nakayama T, Aono T. Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2:402.
- Olivennes, F., Rufat, P., André, B. et al. (1993) The increased risk of complication observed in singleton pregnancies resulting from in-vitro fertilization (IVF) does not seem to be related to the IVF method itself. *Hum. Reprod.* 8, 1297–1300.

- Owen J, Neely C, Northern A. Transperineal versus endovaginal ultrasonographic examination of the cervix in the midtrimester: a blinded comparison. *Am J Obstet Gynecol* 181:780-783, 1999.
- Parry S, Simhan H, Elovitz M, Iams J. Universal maternal cervical length screening during the second trimester: pros and cons of a strategy to identify women at risk of spontaneous preterm delivery. *American J Obstet Gynecol* 101-106. 2012
- Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, Cliver SP, Lukes A, Iams JD, et al. Fetal Fibronectin as a Predictor of preterm birth in patients with symptoms: A multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:13-8.
- Perales Puchalt A, Brik M, Diago V, Perales A. The negative predictive value of cervical interleukin-6 for the risk assessment of preterm birth. *J Mater Fetal and Neonat Med*. 2013. Mar 12. [Epub ahead of print].
- Perego MC, Briozzo G. Fibronectina fetal en secreción vaginal: un nuevo marcador del parto prematuro. *Rev Hosp. Mat-Inf Ramon Sarda* 1995; 3:132-135.
- Petrovic D, Novakov-Miki A, Mandi V. Sociodemographic factors and cervical length in pregnancy. *Med pregl* 2008; 61(9-10); 443-445.
- Pinborg A, Wennweholm VB, Ronmudstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V, Nygren KG, Hazekamp J, Bergh C. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Human reproduction Update*. 2013;19(2):87-104.
- Polakowsky LL, Akinbami LJ, Mendola P. Prenatal smoking cessation and the risk of delivering preterm and small-for-gestational-age-newborns. *Obstet Gynecol* 2009; 114:318-25.
- Popeii LA, Savitz DA, Evenson KR, Rogers B, McMahon M. Physical exertion at work and the risk of preterm delivery and small for gestational age birth. *Obstet Gynecol* 2005; 106; 1279-88.
- Prochazka M, Kudela M, Kilian T, Vetr M, Hrachovec P, Dzvincuk P. Cervix length measured by transvaginal ultrasonography in women with twin pregnancy-prospective study. *Ceska Gynecol* 2000; 65:240-242.
- Propst AM, Hill JA, 3 rd. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000; 18:341.
- Raungrongmorakot K, Tanmoun N, Ruangvutilert P, Boriboonhirunsarn D. Correlation of uterine cervical length measurement from transabdominal,

transperineal and transvaginal ultrasonography. J med assoc Thai 2004. Mar; 87(3):326-32.

- Reichman D, Laufer MR, Robinson BK. Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review. Fertil Steril 2009; 91(5):1886-94.
- Reubinoff B.E., Samueloff A., Ben-Haim M. Is the obstetric outcome of *in vitro* fertilized singleton gestations different from natural? A controlled study. Fertil. Steril 1997; 6, 1077–1083.
- Rizzo G, Capponi A, Arduini D, et al. The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery for patines with preterm labor and intact membranas. Am J Obstet Gynecol. 1996; 175:1146.
- Robinson JN, Norwitz E. Risk factors for preterm labor and delivery. Up To Date 2007. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-preterm-labor-and-delivery>. Accessed December 17, 2007.
- Roh HJ, Ji YI, Jung CH, Jeon GH, Chun S, Cho HJ. Comparison of cervical lengths using transabdominal and transvaginal sonography in midpregnancy. J Ultrasound Med. 2013;10:1721-8.
- Romero M, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/birth weight. Obstet Gynecol 1989; 73:576-82.
- Romero R, Chaiworapongsa R, Espinoza J. Micronutrients and Intrauterine Infection, Preterm Birth and the Fetal Inflammatory Response Syndrome J. Nutr. 2003; 133: 1668S – 1673S.
- Romero R, Kusanovic J, Espinoza J, Gotsch F, Nhan-Chang C, Erez O, et al. What is amniotic fluid 'sludge'?. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 30 (5):793-798.
- Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. Am J Obstet Gynecol 2012; 206: 124,e1-19.
- Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman A y cols. A trial of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. N Engl J Med 2007; 357:454–61.

- Salomon L, Diaz-Garcia C, Bernard J, Ville Y. Reference range for cervical length throughout pregnancy non-parametric LMS-based model applied to a large simple. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33:459-464.
- Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, et al.: Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *New England Journal of Medicine* 2002, 346:731-737.
- Schuit E, Stock S, Groenwold RHH, y cols. Progesterone to prevent preterm birth in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis of randomized trials *BMC Pregnancy and Childbirth* 2012, 12:13. doi:10.1186/1471-2393-12-13.
- SEGO, protocolos asistenciales en obstetricia. Amenaza de parto prematuro. Junio 2012
- SEGO, protocolos asistenciales en obstetricia. Corticoides antenatales para acelerar la maduración fetal. Mayo 2012.
- SEGO. , protocolos asistenciales en obstetricia. Sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal. Diciembre 2011.
- Seri I, Evans J. Limits of viability: definition of the gray zone. *J Perinatol.* 2008 May; Suppl 1:S4-8.
- Serra V, Perales A, Meseguer J y cols. Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: a randomised controlled double-blind multicentre trial. *Br. J: Obstet Gynaecol.* 2013; 120(1):50-7.
- Shah PS, Zao J. Induced termination of pregnancy and low birthweight and preterm birth: a systematic review and metaanalyses. Knowledge Synthesis Group of Determinant of Preterm/ LBW Births. *BJOG* 2009; 116:1425-42.
- Shiono PH, Klebanoff MA, Rhoads GG. Smoking and drinking during pregnancy. *JAMA* 1986; 255:82-4.
- Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002; 360:1489-97.
- SMFM clinical guideline. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 376-86.
- Smith LJ, Van Asperen PP, McKay KO, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Reduced exercise capacity in children born very preterm. *Pediatrics* 2008; 122(2):e287-93.
- Soriano D, Weisz B, Seidman S, Chetrit A, Schiff E, Lipitz S, Achiron R. The role of sonographic assessment of cervical length in the prediction of preterm birth in

primigravidae with twin gestation conceived after infertility treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81; 39-43.

- Souka A P, Papastefanou I, Michalitsi V, Papadopoulos GK, Kassanos D. A predictive model of short cervix at 20-24 weeks using first-trimester cervical length measurement and maternal history. *Prenat Diagn* 2011;31:202-206.
- Spong CY. Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007; 110:405-15.
- Subramanian A, Abranivici A, Andrews WWW, Tita AT. Antimicrobials for preterm birth prevention: An overview. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012;2012; 157-159.
- Surel-Cubizolles MJ, Zeitlin j, Lelong N, et al, for the Europop group. Employment, working conditions, and preterm birth: results from the Europop case-control survey. *J Epidemiol Community health* 2004;58:395-401.
- Svigos JM, Robinson JS, Vigneswaran R. Threatened and actual preterm labor including mode of delivery. En: James KK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, editores. *High risk pregnancy. Management options*; 2a. ed; UK: Saunders 1999; p.999-1013.
- Taipale P, Hiillesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks' gestation and the risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 902-907.
- To M, Fonseca E, Molina F, Cacho A, Nikolaidis K. Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1360-1365.
- To M, Alfirevic Z, Heath VC, et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363:1849-53.
- To M, Skentou C, Liao A, Cacho A, Nicolaidis K. Cervical Length and Funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 200-203.
- To M, Skentou C, Chan C, Zagaliki A, Nicolaidis KH. Cervical assessment at the routine 23-week scan: standardizing techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17(3):217-9
- To M, Skentou C, Cicero S, Nicolaidis KH. Cervical assessment at the routine 23-weeks' scan: problems with transabdominal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15:292-6.

- To MS, Skentou CA, Royston P, Yu CK, Nicolaides KH: Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 362–367.
- Tsoi E, Akmal S, Geerts L, Jeffery B, Nicolaides K. Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labour. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 368-372.
- Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winckler CL, Hauth JC. Etiologies of the preterm birth in an indigent population: Is prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol* 1991; 77:343-7.
- Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. Intensive care for extreme prematurity-moving beyond gestational age. *N Engl J Med*. 2008;358(16):1672-81.
- Valadares S, Damiao R, Fonseca E, Garcia S, Lippi U. Reference ranges for cervical length by transvaginal scan in singleton pregnancies. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2010; 23(5):379-382.
- Valentin L. Ultrasound examination of the cervix to predict preterm delivery: we still know too little to use it in clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:106-10.
- Visintine J, Berghella V, Henning D, Baxter J. Cervical length for prediction of preterm birth in women with multiple prior induced abortions. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 feb; 31(2):198-200.
- Viswanathan M, Siega-Riz AM, Moos MK, Deierlein A, Mumford S, Knaack J, et al. Outcomes of maternal weight gain. *Evid Rep Technol Asses (Full Rep)* 2008; 1-223.
- Vogel L, Glavind-Kristensen M, Thorsen P, Ambruster FP, Uldbjerg N. S-relaxin as a predictor of preterm delivery in women with symptoms of preterm labor. *BJOG* 2002; 109:977-82.
- Werner EF, Han CS, Pettker CM. Universal cervical length screening to prevent preterm birth: a cost effectiveness analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38:32-7.
- Wisborg K, Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ. Smoking during pregnancy and preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:800-5.

- Yang J, Hartmann KE, Savitz DA, Herring AH, Dole N, Olshan AF, Thorp JM Jr. Vaginal bleeding during a pregnancy and preterm birth. *Am J Epidemiol* 2004. Jul 15; 160(2):118-25.
- York J, Devoe M. Health issues in survivors of prematurity. *South Med J* 2002; 95:969-976.
- Yoshizato T, Obama H, Nojiri T, Miyake Y, Miyamoto S, Kawarabayashi T. Clinical significance of cervical length shortening before 31 weeks' gestation assessed by longitudinal observation using transvaginal ultrasonography. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34:805-11.
- Yudin MH, Money DM; SOGC Infectious Diseases Committee. Screening and management of bacterial vaginosis in pregnancy. SOGC Clinical Practice Guideline no 211, August 2008. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30:702-16.
- Zhong Y, Cahill AG, Macones GA, Zhu F, Odibo AO. The association between prepregnancy maternal body mass index and preterm delivery. *Am Perinatol* 2010;27:293-8.
- Zuckerman BS, Walker DK, Frank DA, Chase C, Hamburg B. Adolescent pregnancy: biobehavioural determinants of outcome. *J Pediatr* 1984; 105:857-62.
- Zuppa AA, Maragliano G, Scapillati ME, et al.: Neonatal outcomes of spontaneous and assisted twin pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2001; 95:68-72