

Prevención del parto prematuro

MAURICIO LA ROSA

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, UNIVERSITY OF TEXAS MEDICAL BRANCH (USA)

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA (PERÚ)

DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL, ACCESS PHYSICIANS (USA)

UNIDAD DE MEDICINA MATERNO FETAL, CLÍNICA ANGLOAMERICANA (PERÚ)

JACK LUDMIR

THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY Y JEFFERSON HEALTH

PERELMAN SCHOOL OF MEDICINE, UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA (USA)

Resumen

El parto pretérmino o prematuro (PP) se define como el que ocurre entre la semana 20 y antes de empezar la semana 37 de gestación. El PP se puede clasificar como temprano (< 34 semanas), y tardío (entre las 34 0/7 y 36 6/7 semanas). Cabe recalcar que la definición no toma en cuenta el peso del neonato al nacer. El PP es la causa más común de morbilidad y mortalidad neonatal durante el primer año de vida. La morbilidad y mortalidad del neonato está fuertemente correlacionadas a la edad gestacional al momento de nacer. Algunas de las complicaciones comúnmente vistas en pretérmino incluyen síndrome de distrés respiratorio, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar, ductus arterioso patente, enterocolitis necrotizante, sepsis, apnea y retinopatía. A largo plazo, estos neonatos tienen un mayor riesgo de parálisis cerebral, déficit neurosensorial, dificultades académicas y déficit de atención.

Palabras clave

Pretérmino; prevención; prematuridad; progesterona; bajo peso al nacer.

Introducción

El parto pretérmino o prematuro (PP) se define como el que ocurre entre la semana 20 y antes de empezar la semana 37 de gestación.⁽¹⁾ El PP se puede clasificar como *temprano* (< 34 semanas), y *tardío* (entre las 34 0/7 y 36 6/7 semanas).⁽²⁾ Cabe recalcar que la definición no toma en cuenta el peso del neonato al nacer.

El PP es la causa más común de morbilidad y mortalidad neonatal durante el primer año de vida.⁽³⁾ La morbilidad y mortalidad del neonato están fuertemente correlacionadas a la edad gestacional al momento de nacer. Algunas de las complicaciones comúnmente vistas en pretérmino incluyen síndrome de distrés respiratorio, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar, ductus arterioso patente, enterocolitis necrotizante, sepsis, apnea y retinopatía. A largo plazo, estos neonatos tienen un mayor riesgo de parálisis cerebral, déficit neurosensorial, dificultades académicas y déficit de atención.

Por otro lado, el PP se puede diferenciar en el *PP espontáneo* o *PP iatrogénico* (por indicación materna o fetal). En Estados Unidos, el 80 % de estos son espontáneos. A su vez, el parto pretérmino puede ser a causa de insuficiencia cervical, ruptura prematura de membranas, activación de la decidua y/o contracciones uterinas.

Actualmente, aproximadamente uno de cada diez partos es pretérmino. Esto se refleja en los 15 millones de neonatos nacidos pretérmino, la

mayoría en África y Asia.⁽⁴⁾ En Estados Unidos, la incidencia en el 2006 era de 12,8 %, mientras que en el 2015 fue de 11,9 %.⁽⁵⁾ Esta disminución se debe a varios factores entre los cuales se incluyen protocolos de disminución de embarazos múltiples en las clínicas de infertilidad, guías de manejo con indicaciones específicas para el parto prematuro tardío, y estrategias de prevención de PP recurrente.⁽⁶⁾ Esta tasa se ha elevado durante los últimos años, sobre todo en el periodo pretérmino tardío.⁽⁷⁾ En Argentina, la incidencia de parto prematuro es de aproximadamente 8,5 %.⁽⁸⁾

Factores de riesgo

Diversos factores de riesgo asociados al PP han sido descritos. Entre los factores de riesgo más importantes se incluyen:

Historia de PP espontáneo previo

El factor de riesgo más importante del PP es la historia de PP espontáneo previo. Dentro de este grupo, las pacientes que no han tenido un parto a término entre el PP anterior y el embarazo actual, y las pacientes con múltiples PP son las que tienen un mayor riesgo de PP en el embarazo actual.⁽⁹⁻¹¹⁾

La edad gestacional al momento del parto previo y las otras características de dicho parto también son factores asociados al riesgo del PP actual. Cuanto menor fue la edad gestacional al momento del parto, mayor riesgo de un PP en el embarazo actual. Las pacientes con historia de PP < 28 semanas tienen un riesgo de recurrencia del PP de 27 %.⁽¹²⁾ Además, las pacientes con historia de PP que presentaron dilatación cervical sin

dolor tienen un mayor riesgo de recurrencia que las pacientes que presentaron con contracciones o ruptura de membranas.⁽¹³⁾

Historia de PP iatrogénico previo

El riesgo de recurrencia de PP luego de un parto iatrogénico es más alto que la población general, inclusive el riesgo de presentar PP espontáneo.⁽¹⁴⁾

Longitud cervical corta

Una longitud cervical corta es un marcador de mayor riesgo de PP en poblaciones no seleccionadas y de alto riesgo.^(7, 15, 16)

La longitud media del cuello uterino es de 40 mm antes de las 22 semanas y de 35 mm a las 22 a 32 semanas.⁽¹⁷⁾ Las pacientes en o por debajo del percentil 10 (26 mm) tiene un mayor riesgo de PP antes de las 35 semanas (riesgo relativo [RR]: 6.13). El valor predictivo positivo de usar 20 mm como punto de corte fue del 25,7 % y del 17,8 % si se usó 25 mm.⁽¹⁶⁾

Infecciones

Muchos estudios han encontrado una asociación entre las infecciones y el PP. Aproximadamente 20 a 75 % de las placentas de PP tienen signos de corioamnionitis.⁽¹⁸⁾ Malaria es un factor de riesgo para complicaciones del embarazo, incluyendo PP.⁽¹⁹⁾ El impacto de otras infecciones como vaginosis bacteriana e infección periodontológica en PP es controversial.

Otros factores de riesgo

Otros factores de riesgo incluyen:^(6,7)

- Edad materna: los dos extremos de la edad reproductiva
- Embarazos múltiples
- Raza afroamericana, posiblemente secundaria a racismo
- Malformación uterina congénita
- Historia de cirugía cervical
- Enfermedad crónica: diabetes, hipertensión, insuficiencia renal, enfermedad autoinmune
- Reproducción asistida
- Sangrado vaginal temprano en el embarazo
- Intervalo intergenésico corto
- Uso de tabaco
- Desnutrición y obesidad
- Depresión, estrés

Prevención primaria

Se han propuesto diversas estrategias para la prevención de PP y de disminuir el alto impacto de morbilidad perinatal. Actualmente no existe una sola estrategia que sea suficientemente efectiva, esto debido a la alta complejidad de esta patología. Una de las principales dificultades para poder prevenir el PP es que muchas pacientes tienen factores de riesgo y que el tratamiento de muchos de estos no reduce la incidencia del PP.

El acceso temprano a control prenatal está asociado a una menor tasa de PP. El riesgo es significativamente mayor en el grupo de mujeres sin control prenatal. Al acudir a control prenatal de manera temprana, las

pacientes de riesgo pueden recibir manejo y consejería adecuada. Por otro lado, el impacto de educación intensiva en la reducción de PP es controversial.⁽²⁰⁻²³⁾ En el último meta-análisis de tamizaje y tratamiento de bacteriuria asintomática en el embarazo se encontró una posible reducción de PP.⁽²⁴⁾

Existen intervenciones de prevención primaria que han demostrado no tener un impacto en la reducción de PP. Entre estas se encuentran:

- Reposo absoluto⁽²⁵⁾
- Vitamina C y E⁽²⁶⁾
- Vitamina D⁽²⁷⁾
- Suplemento de calcio⁽²⁸⁾

Tamizaje

Para la evaluación de una estrategia de tamizaje, es muy importante que este examen tenga un adecuado valor predictivo positivo y que exista un tratamiento adecuado o si el valor predictivo negativo es suficientemente bueno para poder evitar otro seguimiento o pruebas innecesarias o estrés en la paciente. Hay algunas estrategias de tamizaje para PP que han sido estudiados.

Uno de los principales métodos es la medición de la longitud cervical. Aunque la causa no está clara, se sabe que los cambios del cérvix preceden a la activación del miometrio. Este método tiene el potencial de identificar a las mujeres con mayor riesgo de PP. En casos de pacientes sin historia previa de PP, asintomáticas con cérvix corto, el uso de progesterona vaginal parece disminuir el riesgo de PP. Por otro lado, en pacientes con historia previa de PP asintomáticas con cérvix corto, el uso de cerclaje está indicado. Debido a esto, la medición rutinaria y seriada de

la longitud cervical en el segundo trimestre está indicada en pacientes de alto riesgo con una historia previa de PP.^(7, 29) La medición universal en la población de bajo riesgo entre las semanas 18 y 24 de gestación es razonable ya que existe un tratamiento para el diagnóstico de acortamiento cervical.^(7, 29, 30) Siempre y cuando la medición de la longitud cervical sea hecha por personal calificado y con control de calidad.

La fibronectina fetal es una glicoproteína que actúa como adhesivo en la interface materno-fetal. Es raramente encontrada en las secreciones cervico-vaginales antes de la mitad del tercer trimestre.⁽³¹⁾ El tamizaje con fibronectina en pacientes asintomáticas de bajo riesgo tiene una sensibilidad y valor predictivo positivo para PP antes de las 32 semanas de 32 % y 3 %, respectivamente.⁽³²⁾ Además, el tratamiento con progesterona o antibióticos en pacientes positivos no mostró ningún beneficio.^(33, 34) Debido a esto, actualmente la fibronectina no está recomendada para el tamizaje de pacientes asintomáticas.⁽³⁰⁾

Uso de progesterona

La progesterona fue descubierta en los años 30 y su habilidad de mantener la relajación uterina en los 50. Durante las dos últimas décadas, varios estudios han evaluado el uso de progesterona intramuscular y/o vaginal para la prevención de PP en población asintomática con factores de riesgo.⁽³⁵⁾

Si bien el mecanismo de acción aún no está completamente descubierto, se cree que se debe a su efecto anti-inflamatorio.⁽²⁹⁾ Además, el perfil de seguridad de estos compuestos es favorable.⁽³⁶⁾

La Sociedad de Medicina Materno-Fetal (SMFM) en Estados Unidos y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomiendan el uso

de progesterona en dos circunstancias específicas: en pacientes sin historia previa de PP con longitud cervical corta y en pacientes con historia de PP espontáneo previo.^(29, 30)

Manejo de pacientes sin historia previa de PP con longitud cervical corta

Las pacientes sin antecedentes de PP con una longitud cervical de ≤ 25 mm en el trimestre del medio tienen riesgo de PP. En esta población, el uso de suplementos de progesterona vaginal ha demostrado disminución del riesgo de PP y disminución de morbilidad y mortalidad neonatal.^(7, 29, 37, 38)

Un reciente meta-análisis mostró que comparado con placebo, el uso de progesterona vaginal en esta población reduce el riesgo de:⁽³⁹⁾

- PP < 34 semanas (RR 0.72, 95 % intervalo de confianza [IC] 0.55-0.95)
- Síndrome de distrés respiratorio agudo en el neonato (RR 0.47, 95% IC 0.27-0.81)
- Admisiones a cuidados intensivos neonatales (RR 0.68, 95 % IC 0.53-0.88)

Los diferentes estudios han utilizado diferentes fórmulas y dosis de progesterona vaginal, siendo las más frecuentemente usadas la cápsula de progesterona micronizada de 200 mg y el gel de progesterona de 90 mg, ambos de manera diaria hasta las 36 semanas.

Manejo de pacientes con historia de PP espontáneo previo

En el año 2003, MEIS y cols. publicaron un estudio aleatorio, doble ciego, sobre el uso de 250 mg intramuscular de 17 hidroxiprogesterona (17OH-P) en pacientes con historia previa de PP espontáneo.⁽³⁸⁾ Durante este estudio, esta medicación se administró de manera semanal desde las 16 hasta las 36 semanas de gestación. Se demostró una reducción significativa en la incidencia de PP antes de las 32 (11 % vs 20 %), 35 (21 % vs 31 %) y 37 (36 % vs 55 %) semanas.⁽⁴⁰⁾ Ya que este estudio demostraba una diferencia significativa en la incidencia de PP y beneficios neonatales, este tratamiento se convirtió en el tratamiento preventivo para esta población de riesgo.

Recientemente, un estudio aleatorio multinacional (PROLONG), diseñado con el objetivo de comprobar la eficacia de este medicamento, no demostró diferencias significativas en la incidencia de PP ni morbilidad neonatal entre el grupo que recibió 17OH-P y placebo.⁽⁴¹⁾ Debido a la diferencia significativa en las características de las pacientes incluidas en el estudio de MEIS y cols. y el PROLONG, la SMFM considera que es razonable continuar con su uso, sobre todo en la población de mayor riesgo de PP.⁽⁴²⁾

En un reciente meta-análisis que incluyó cuarenta estudios se concluyó que tanto la progesterona vaginal como la 17 OH-P eran efectivas para la reducción de PP recurrente (OR 0.29 y OR 0.53, respectivamente).⁽⁴³⁾

Basado en la data actual, la recomendación es en pacientes con embarazo único e historia de PP anterior, se debe ofrecer suplementación con progesterona (intramuscular o vaginal).^(7, 8)

Uso del cerclaje

El cerclaje es un procedimiento quirúrgico que se recomienda en algunos casos como medida para la prevención de PP. Los diferentes casos incluyen:

- Historia obstétrica de insuficiencia cervical y factores de riesgo
- Acortamiento del cérvix hallado durante el examen ecográfico
- Hallazgo de cérvix dilatado durante el examen clínico

Con raras excepciones, el cerclaje se limita a embarazos únicos y se realiza en el segundo trimestre antes de viabilidad fetal (< 24 semanas de gestación).⁽⁴⁴⁾

Cerclaje indicado por historia obstétrica

Esta indicación de cerclaje es considerada el manejo quirúrgico en pacientes con diagnóstico o alta sospecha de insuficiencia cervical aunque su eficacia está basada en reportes de casos, estudios retrospectivos y opiniones de expertos.⁽⁴⁴⁾

La insuficiencia cervical es descrita típicamente como una dilatación indolora del cérvix en el segundo trimestre resultando en expulsión de los productos de la concepción en ausencia de contracciones, trabajo de parto, infección intrauterina, hemorragia o trauma.⁽⁴⁴⁾ La segunda recomendación para el uso de cerclaje por historia obstétrica es en las pacientes con una historia de > 3 PP espontáneos recurrentes.⁽⁴⁵⁾ Cuatro estudios aleatorios han evaluado la utilidad del cerclaje en pacientes con factores de riesgo para PP pero sin el cuadro clásico de insuficiencia cervical. En tres de estos estudios el uso de cerclaje no fue beneficioso, asociándose a mayores admisiones hospitalarias.⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾ Por el contrario, en el estudio con mayor número de pacientes realizado (casi 1.300 pacientes

de doce países), se demostró que el cerclaje resultó en una menor tasa de PP antes de las 33 semanas, 32 % vs. 53 % (no cerclaje).⁽⁴⁹⁾ El beneficio fue mayor en aquellas mujeres con antecedente de > 3 PP espontáneos (incluyendo pérdidas del embarazo en el segundo trimestre) en las cuales la tasa de recurrencia de parto PP fue de 15 % vs. 32 % (no cerclaje).⁽⁴⁹⁾ El cerclaje indicado por historia obstétrica se realiza entre las 12 a 14 semanas después del periodo de máximo riesgo de aborto espontáneo.^(50, 51)

Cerclaje indicado por ecografía

Esta indicación de cerclaje requiere el tamizaje seriado del cérvix con ultrasonido transvaginal en el segundo trimestre entre las semanas 16 0/7 hasta las 23 6/7 semanas en gestantes de alto riesgo de prematuridad. En estos casos, el hallazgo de acortamiento cervical ≤ 25 mm confiere una alta probabilidad de PP.⁽⁷⁾ El principal grupo obstétrico de alto riesgo que se beneficia de esta indicación de cerclaje es el de gestantes con embarazo único y antecedente de PP espontáneo.^(7, 52, 53)

Esta indicación de cerclaje ha sido evaluada en varios estudios clínicos aleatorios. **ALTHUISIUS** y cols. demostraron que, en aquellas pacientes con diagnóstico, sospecha clínica o factores de riesgo para insuficiencia cervical, el cerclaje resulta beneficioso cuando la longitud cervical disminuye por < 25 mm antes de las 27 semanas observándose una significativa reducción en la recurrencia de PP y morbilidad neonatal.⁽⁵²⁾ El cerclaje reduce la prematuridad solamente en pacientes con embarazo único y antecedente de PP.⁽⁵²⁾ Un estudio multicéntrico aleatorio demostró que en mujeres de alto riesgo (historia de > 1 PP entre las 17 y 34 semanas) que presentan acortamiento del cérvix < 25 mm entre las 16 y 23 semanas

el cerclaje reduce significativamente la tasa de partos previables (< 24 semanas) y la mortalidad perinatal.⁽⁵³⁾

Basados en la evidencia actual, la recomendación es realizar el tamizaje de longitud cervical por medio del ultrasonido transvaginal en el segundo trimestre (16 0/7-23 6/7 semanas) en gestantes con embarazo único y antecedente de PP espontáneo < 34 semanas. Si durante el tamizaje la longitud cervical es < 25 mm, proceder con cerclaje (comparado con no cerclaje) reduce en 30 % la recurrencia de PP < 35 semanas (28 % vs. 41 %; RR 0.70, IC 95 % 0.55-0.89). El cerclaje también disminuye la recurrencia de PP < 37, < 32, < 28 y < 24 semanas, y reduce la morbi-mortalidad perinatal (15 % vs 24 %, RR 0.64, IC 95 % 0.45-0.91).⁽⁵³⁾

Un meta-análisis recientemente publicado mostró que para aquellas pacientes con embarazo único, historia de PP espontáneo y que presentan acortamiento de la longitud del cérvix < 25 mm durante el tamizaje cervical, el uso de progesterona vaginal (cápsula de progesterona micronizada de 200 mg o gel de progesterona de 90 mg) es igualmente eficaz que el cerclaje indicado por ecografía en la prevención de PP recurrente y prevención de morbi-mortalidad perinatal. La decisión entre cerclaje o progesterona vaginal en este grupo de gestantes depende de su preferencia y del costo del tratamiento.⁽⁵²⁾

En pacientes sin antecedente de prematuridad, el cerclaje en casos de longitud cervical < 25 mm no ha demostrado reducir la incidencia de PP.^(7, 54) Sin embargo, un reciente meta-análisis de estudios aleatorios encontró que, en gestantes sin historia de parto prematuro, pero con cérvix extremadamente corto < 15 mm el cerclaje disminuye en aproximadamente 30 % la incidencia de PP < 35 semanas (39 % vs 58 %; RR 0.68, IC 95 % 0.47-0.98).^(7, 55)

Cerclaje indicado por examen clínico

También conocido como cerclaje de emergencia, urgente o terciario, la indicación para este tipo de cerclaje surge de los hallazgos del examen cervical por espéculo o manual (borramiento y dilatación del cérvix > 1 cm, membranas fetales visibles y/o palpables). Si existe prolapso de las membranas fetales, una técnica de cerclaje es en posición de Trendelenburg y se llena la vejiga con 500-1.000 cc de cloruro de sodio estéril para ayudar a elevar y desplazar las membranas dentro del canal cervical.⁽⁵⁶⁾ A veces es necesario el uso de sondas Foley pediátricas o dilatadores de borde romo para desplazar las membranas.^(45, 57) Se debe tener extremo cuidado en no aplicar suturas profundas para evitar la rotura de membranas. El uso de antibióticos y tocolíticos en estos casos no está estandarizado pero es práctica común en los obstetras que realizan este tipo de cerclaje. Debido a la alta prevalencia de infección intra-amniótica cuando el cérvix está dilatado > 1 cm, se sugiere realizar amniocentesis previa al cerclaje, con el fin de extraer suficiente fluido para descomprimir la bolsa amniótica y obtener líquido para realizar los cultivos y análisis de infección/inflamación correspondientes.^(58, 59)

Pocos estudios prospectivos han reportado la utilidad del cerclaje en este escenario. Comparado con el manejo expectante, el cerclaje en presencia de cérvix > 1 cm (en ausencia de contracciones) prolonga el intervalo entre el diagnóstico y el parto, y se asocia con menor tasa de prematuridad < 28 semanas y menor morbilidad neonatal.^(60, 61)

En resumen, el cerclaje en embarazo único cuando el cérvix está dilatado > 1 cm en ausencia de síntomas o contracciones se asocia a prolongación significativa del parto.⁽⁷⁾

Uso simultáneo de progesterona y cerclaje

El uso concomitante de progesterona y cerclaje se puede dar en los siguientes escenarios:

- **Historia de insuficiencia cervical o de > 3 PP:** estas pacientes requieren cerclaje indicado por historia obstétrica. Si uno o más de los PP ocurrió > 20 semanas, estas gestantes también son candidatas a recibir 17P.⁽⁴⁰⁾ El efecto sinérgico del cerclaje y 17P no se ha comprobado y recientes reportes sugieren que el uso de 17P no sería necesario.⁽⁶²⁾
- **Historia de PP espontáneo entre las 20 y 36 semanas:** estas pacientes deberían recibir 17P desde las 16 semanas. Si durante el tamizaje el cérvix mide < 25 mm, se ofrece cerclaje indicado por ecografía. El efecto sinérgico de progesterona y cerclaje tampoco se ha demostrado en estos casos.⁽⁶³⁾
- **Gestantes nulíparas o múltiparas sin antecedente de PP con hallazgo incidental de acortamiento cervical en el segundo trimestre:** dos estudios aleatorios demostraron que el uso diario de progesterona vaginal en casos de longitud cervical < 15 mm (progesterona micronizada 200 mg) o entre 10-20 mm (gel de progesterona 90 mg) reduce significativamente la ocurrencia de PP espontáneo. Si durante el seguimiento de estas pacientes el cérvix se acorta a < 10 mm, la adición de cerclaje disminuye en aproximadamente 30 % la incidencia de PP antes de <35 semanas.⁽⁵⁵⁾ Sin embargo, en este grupo de gestantes no existen estudios que evalúen el efecto sinérgico de ambos, progesterona vaginal y cerclaje.

Uso del pesario cervical

El uso de pesarios para prevención de PP se propuso basado con la hipótesis de que el pesario alteraría el axis del canal cervical y así se desplazaría el peso uterino del cérvix. La evidencia del uso de pesario cervical en gestantes con acortamiento cervical < 25 mm en el segundo trimestre tiene resultados discordantes. Tanto en pacientes con antecedente de PP o sin previa historia de prematuridad, con embarazo único y con embarazo gemelar, algunos estudios han demostrado prevención de PP y otros no han encontrado ningún tipo de beneficio.⁽⁶⁴⁻⁶⁸⁾ Un estudio aleatorio mostró que, en pacientes con embarazo gemelar y longitud cervical corta, el uso de pesarios reducía el riesgo de PP previo a las 34 semanas de casi 60 %. Este estudio no encontró disminución de morbilidad o mortalidad neonatal en el grupo de pesarios.⁽⁶⁸⁾

Recientemente, dos meta-análisis no encontraron una disminución significativa con el uso de pesarios en pacientes con longitud cervical < 25 mm (embarazos únicos o múltiples) ni en pacientes con embarazos múltiples no seleccionadas.^(67, 69)

Basado en la data actual en pacientes con acortamiento cervical, no se recomienda el uso de pesarios, tanto en embarazo único como múltiple.⁽⁷⁾

Otros factores de riesgo y estrategias de prevención de PP

Consumo de tabaco

El consumo de tabaco es causa de PP. Programas de promoción de la salud y prevención del uso activo y pasivo de tabaco han mostrado reducir la incidencia de PP en 14 % y de restricción del crecimiento fetal en 17 %.⁽⁷⁰⁾

El uso de terapia de reemplazo nicotínico es controversial debido a los posibles efectos tóxicos en el feto⁽⁷⁰⁾ y se reserva para casos aislados en gestantes refractarias a los programas de prevención.⁽⁷¹⁾

Bacteriuria asintomática

El tratamiento antibiótico de bacteriuria asintomática (> 100.000 bacterias/mL) reduce la incidencia de PP relacionado a infección urinaria.⁽²⁴⁾

Vaginosis bacteriana (VB)

El tratamiento antibiótico reduce la presencia de VB en el embarazo, pero no tiene efecto en la prevención de PP en la población general de gestantes.⁽⁷²⁾ El uso de tratamiento de VB asintomática con el propósito de prevenir PP, no es recomendado.⁽⁷⁾

Embarazo múltiple

El reposo físico en pacientes con embarazos múltiples sin ninguna otra complicación no reduce la incidencia de PP y no es recomendado.^(7, 73)

El cerclaje profiláctico sin historia previa y solo por ser embarazo múltiple, no es recomendado. El cerclaje indicado por historia obstétrica no previene el PP en embarazos gemelares.⁽⁴⁷⁾ El cerclaje por acortamiento cervical en gemelos no seleccionados no solo no previene, sino que podría incrementar el riesgo de bajo peso al nacer y problemas respiratorios.⁽⁷⁾ El cerclaje indicado por exploración física (dilatación cervical > 1 cm) ha demostrado prolongar el embarazo y reducir la incidencia de partos < 34 semanas y debe ser considerado.^(7, 74)

El uso de progesterona ya sea intramuscular o vaginal en no seleccionados embarazos gemelares no disminuye la incidencia de PP.^(7,8)

Corolario

La prevención de PP requiere identificar a gestantes de alto riesgo de prematuridad (insuficiencia cervical, antecedente de > 3 pérdidas del embarazo en el segundo trimestre o al inicio del tercer trimestre, antecedente de PP espontáneo) (FIGURA 1).

El cerclaje está indicado en casos de insuficiencia cervical o > 3 pérdidas o partos en el segundo trimestre (cerclaje indicado por historia obstétrica), y en casos de longitud cervical < 25 mm en gestantes con antecedente de PP espontáneo entre las 17 y 34 semanas (cerclaje indicado por ecografía).

El uso de 17P intramuscular semanalmente está indicado en gestantes con historia de PP entre las 20 y 36 semanas.

Es probable que exista una superposición de pacientes que reciban 17P y al mismo tiempo estén bajo tamizaje de la longitud cervical.

Para aquellas gestantes con historia de PP y longitud cervical < 25 mm que prefieren una vía alterna a la administración intramuscular de progesterona o que rehúsan el cerclaje, el uso de progesterona vaginal ha demostrado ser una alternativa igualmente eficaz en la prevención de PP recurrente y disminución de morbilidad perinatal.

En gestantes con bajo riesgo de prematuridad (nulíparas y multíparas con previos embarazos a término) (FIGURA 2) y longitud cervical < 25 mm (hallado durante el ultrasonido de rutina entre las semanas 18 0/7 y 23 6/7 del embarazo) se indica progesterona vaginal. En casos de cérvix

extremadamente corto < 10 mm, el cerclaje podría reducir la ocurrencia de PP.

Debido a esto, se propone la medición rutinaria de la longitud cervical en pacientes de bajo riesgo al momento de la ecografía para la anatomía fetal.

En casos de cérvix dilatado > 1 cm antes de las 24 semanas, independientemente de la historia obstétrica, se recomienda el cerclaje indicado por examen clínico.

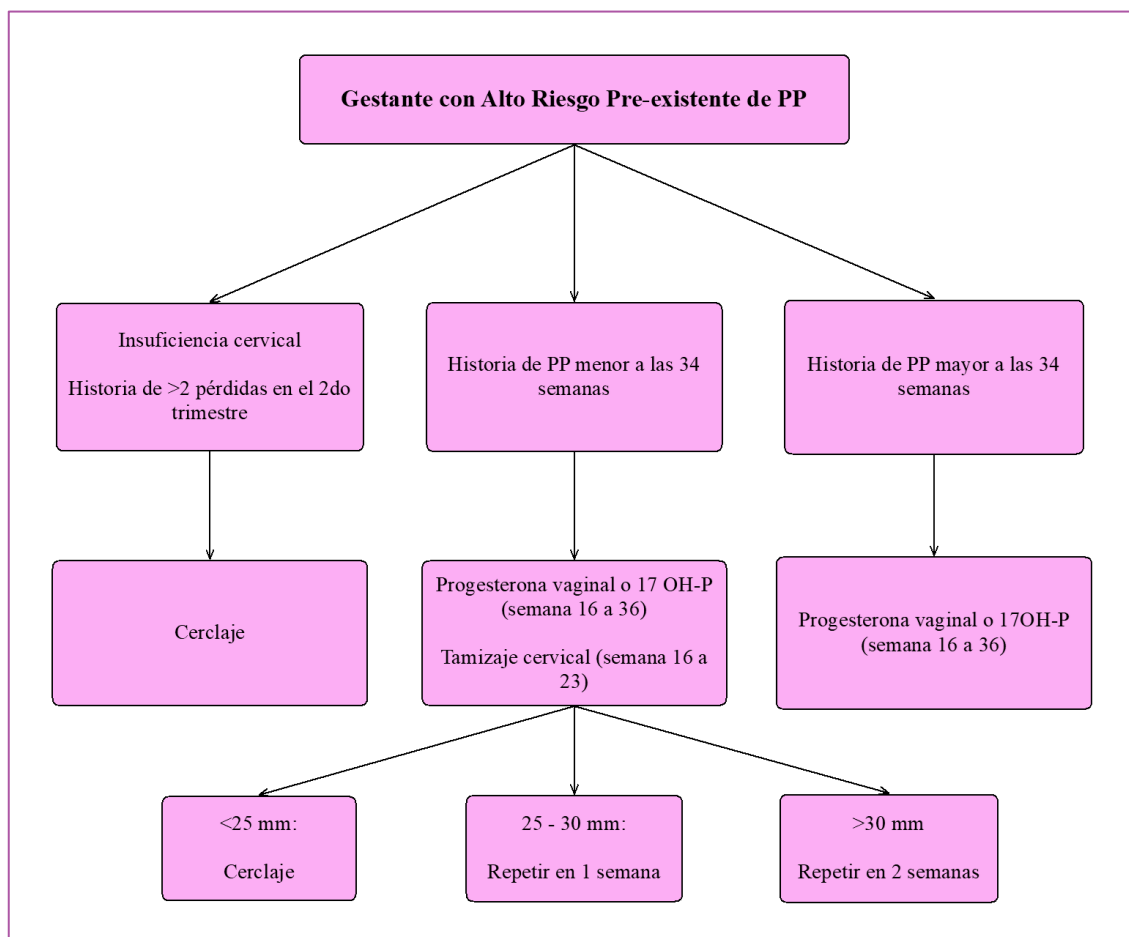


FIGURA 1

ABREVIATURAS: PP: PARTO PRETÉRMINO; 17OH-P: 17-HYDROXIPROGESTERONA

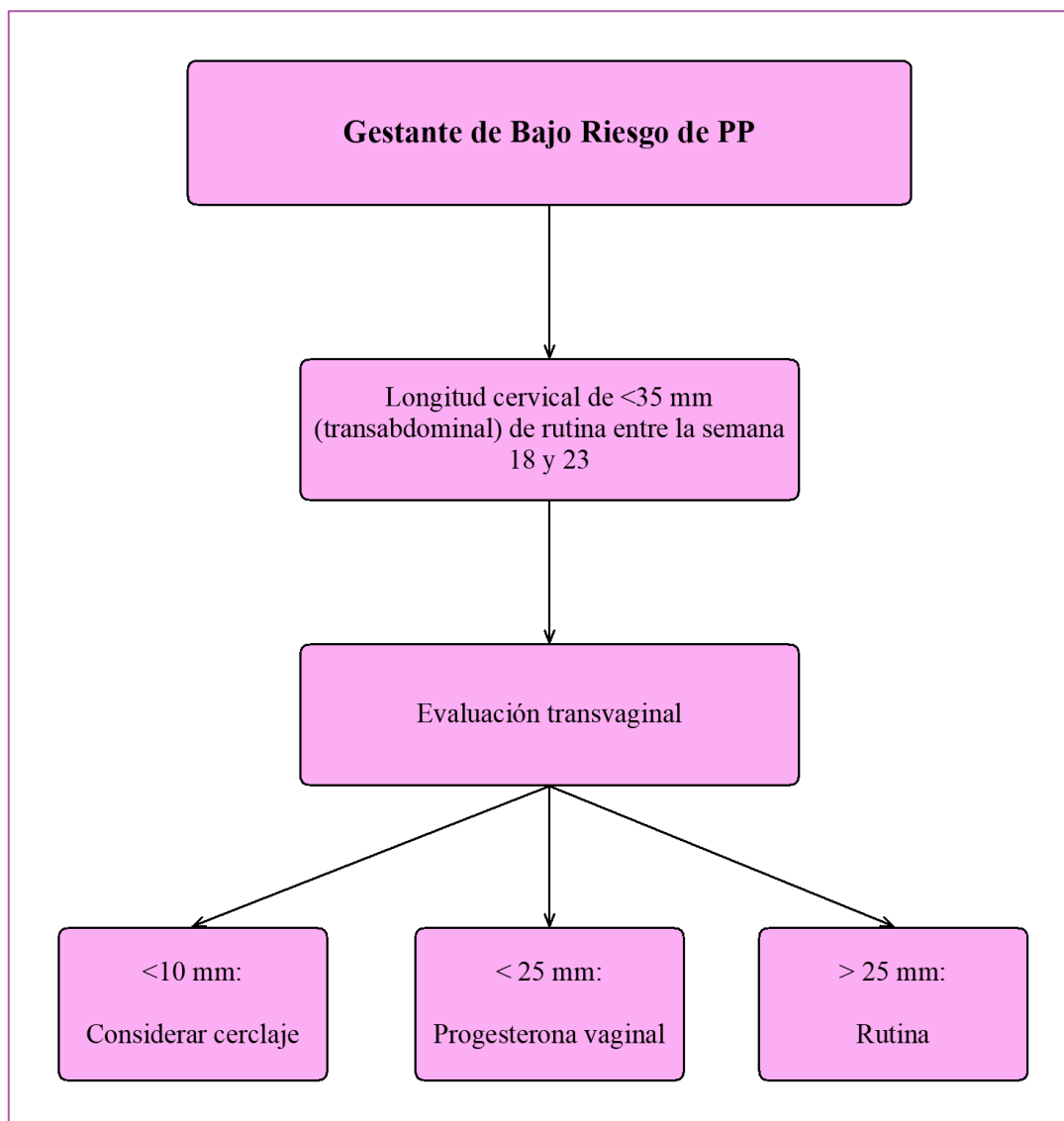


FIGURA 2

Bibliografía

- (1) Elsevier. *Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 8th Edition 2020.
- (2) ACOG Committee Opinion No. 560: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4): 980-910. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000428648.75548.00>
- (3) CALLAGHAN W, MACDORMAN M, RASMUSSEN S. The Contribution of Preterm Birth to Infant Mortality Rates in the United States. *Pediatrics.* 2006;118(4):1566-1573. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0860>

- (4) BECK S, WOJDYLA D, SAY L, BETRAN A. The Worldwide Incidence of Preterm Birth: A Systematic Review of Maternal Mortality and Morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010;88(1):31-38. <<https://doi.org/10.2471/blt.08.062554>>
- (5) MARTIN J, HAMILTON B, OSTERMAN M. Births in the United States, 2015. *NCHS Data Brief.* 2016;(258).
- (6) IAMS J. Clinical Practice. Prevention of Preterm Parturition. *N Eng J Med.* 2014;370(3):254-261. <<https://doi.org/10.1056/nejmcp1103640>>
- (7) ACOG. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. *Obstet Gynecol.* 2021;138(2):e65-e90. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004479>>
- (8) SOGIBA. Consenso Prevención Parto Prematuro. 2018.
- (9) ESPLIN M, O'BRIEN E, FRASER A, KERBER R. Estimating Recurrence of Spontaneous Preterm Delivery. *Obstet Gynecol.* 2008;112(3):516-523. <<https://doi.org/10.1097/aog.0b013e318184181a>>
- (10) BHATTACHARYA S, RAJA E, MIRAZO E. Inherited Predisposition to Spontaneous Preterm Delivery. *Obstet Gynecol.* 2010;115(6):1125-1133. <<https://doi.org/10.1097/aog.0b013e3181dffcdb>>
- (11) BLOOM S, YOST N, MCINTIRE D, LEVENO K. Recurrence of Preterm Birth in Singleton and Twin Pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2001;98(3):379-385. <[https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01466-1](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01466-1)>
- (12) MERCER B, GOLDENBERG R, MOAWAD A. The Preterm Prediction Study: Effect of Gestational Age and Cause of Preterm Birth on Subsequent Obstetric Outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(5 Pt 1):1216-1221. <[https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70111-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70111-0)>
- (13) DRASSINOWER D, OBIČAN S, SIDDIQ Z. Does the Clinical Presentation of a Prior Preterm Birth Predict Risk in a Subsequent Pregnancy? *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(5):686.e1-7. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.029>>
- (14) LAUGHON S, ALBERT P, LEISHEAR K. The NICHD Consecutive Pregnancies Study: Recurrent Preterm Delivery by Subtype. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(2):131.e1-8. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.09.014>>
- (15) OWEN J, YOST N, BERGHELLA V. Mid-trimester Endovaginal Sonography in Women at High Risk for Spontaneous Preterm Birth. *JAMA.* 2001;286(11):1340-1348. <<https://doi.org/10.1001/jama.286.11.1340>>
- (16) IAMS J, GOLDENBERG R, MEIS P. The Length of the Cervix and the Risk of Spontaneous Premature Delivery. National Institute of Child Health and Human

- Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Eng J Med.* 1996;334(9):567-572. <<https://doi.org/10.1056/nejm199602293340904>>
- (17) FONSECA E, CELIK E, PARRA M. Progesterone and the Risk of Preterm Birth Among Women With a Short Cervix. *N Eng J Med.* 2007;357(5):462-469. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa067815>>
- (18) SALAFIA C, VOGEL C, VINTZILEOS A. Placental Pathologic Findings in Preterm Birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(4 Pt 1):934-938. <[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90443-u](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90443-u)>
- (19) ESPINOZA E, HIDALGO L, CHEDRAUI P. The Effect of Malarial Infection on Maternal-Fetal Outcome in Ecuador. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;18(2):101-105. <<https://doi.org/10.1080/147670500231989>>
- (20) BRYCE R, STANLEY F, GARNER J. Randomized Controlled Trial of Antenatal Social Support to Prevent Preterm Birth. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98(10):1001-1008. <<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1991.tb15338.x>>
- (21) HOBEL C, ROSS M, BEMIS R. The West Los Angeles Preterm Birth Prevention Project. I. Program Impact on High-Risk Women. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(1 Pt 1):54-62. <[https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(94\)70384-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(94)70384-1)>
- (22) BASTEK J, ADAMCZAK J, HOFFMAN S. Trends in Prematurity: What Do Changes at an Urban Institution Suggest About the Public Health Impact of 17-alpha Hydroxyprogesterone Caproate? *Matern Child Health J.* 2012;16(3):564-568. <<https://doi.org/10.1007/s10995-011-0783-z>>
- (23) MANUCK T, HENRY E, GIBSON J. Pregnancy Outcomes in a Recurrent Preterm Birth Prevention Clinic. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):320.e1-6. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.01.011>>
- (24) SMAILL F, VAZQUEZ JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11):CD000490. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd000490.pub4>>
- (25) SCISCIONE A. Maternal Activity Restriction and the Prevention of Preterm Birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(3):232.e1-5. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.07.005>>
- (26) RUMBOLD A, CROWTHER C, HASLAM R. Vitamins C and E and the Risks of Preeclampsia and Perinatal Complications. *N Eng J Med.* 2006;354(17):1796-1806. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa054186>>
- (27) DE-REGIL L, PALACIOS C, LOMBARDO L. Vitamin D Supplementation for Women During Pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(1):CD008873. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd008873.pub4>>

- (28) BUPPASIRI P, LUMBIGANON P, THINKHAMROP J. Calcium Supplementation (Other Than for Preventing or Treating Hypertension) for Improving Pregnancy and Infant Outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD007079. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd007079.pub2>>
- (29) MCINTOSH J, FELTOVICH H, BERGHELLA V. The Role of Routine Cervical Length Screening in Selected High- And Low-Risk Women for Preterm Birth Prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(3):B2-7. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.027>>
- (30) ACOG. Practice Bulletin No. 130: Prediction and Prevention of Preterm Birth. *Obstet Gynecol.* 2012;120(4):964-973. <<https://doi.org/10.1097/aog.0b013e3182723b1b>>
- (31) GOLDENBERG R, MERCER B, MEIS P. The Preterm Prediction Study: Fetal Fibronectin Testing and Spontaneous Preterm Birth. NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol.* 1996;87(5 Pt 1):643-648. <[https://doi.org/10.1016/0029-7844\(96\)00035-x](https://doi.org/10.1016/0029-7844(96)00035-x)>
- (32) ESPLIN M, ELOVITZ M, IAMS J. Predictive Accuracy of Serial Transvaginal Cervical Lengths and Quantitative Vaginal Fetal Fibronectin Levels for Spontaneous Preterm Birth Among Nulliparous Women. *JAMA.* 2017;317(10):1047-1056. <<https://doi.org/10.1001/jama.2017.1373>>
- (33) SHENNAN A, CRAWSHAW S, BRILEY A. A Randomised Controlled Trial of Metronidazole for the Prevention of Preterm Birth in Women Positive for Cervicovaginal Fetal Fibronectin: The PREMET Study. *BJOG.* 2006;113(1):65-74. <<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00788.x>>
- (34) NORMAN J, MARLOW N, MESSOW C. Vaginal Progesterone Prophylaxis for Preterm Birth (The OPPTIMUM Study): A Multicentre, Randomised, Double-Blind Trial. *Lancet.* 2016;387(10033):2106-2116. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00350-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00350-0)>
- (35) PATEL S, LUDMIR J. Drugs for the Treatment and Prevention of Preterm Labor. *Clin Perinatol.* 2019;46(2):159-172. <<https://doi.org/10.1016/j.clp.2019.02.001>>
- (36) RESSEGUIE L, HICK J, BRUEN J. Congenital Malformations Among Offspring Exposed in Utero to Progestins, Olmsted County, Minnesota, 1936-1974. *Fertil Steril.* 1985;43(4):514-519. <[https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)48490-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)48490-6)>
- (37) DA FONSECA E, BITTAR R, CARVALHO M. Prophylactic Administration of Progesterone by Vaginal Suppository to Reduce the Incidence of Spontaneous Preterm Birth in Women at Increased Risk: A Randomized Placebo-Controlled Double-Blind

- Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(2):419-424. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.41>
- (38) HASSAN S, ROMERO R, VIDYADHARI D. Vaginal Progesterone Reduces the Rate of Preterm Birth in Women With a Sonographic Short Cervix: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):18-31. <https://doi.org/10.1002/uog.9017>
- (39) ROMERO R, CONDE-AGUDELO A, DA FONSECA E. Vaginal Progesterone for Preventing Preterm Birth and Adverse Perinatal Outcomes in Singleton Gestations With a Short Cervix: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):161-180. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.576>
- (40) MEIS P, KLEBANOFF M, THOM E. Prevention of Recurrent Preterm Delivery by 17 Alpha-Hydroxyprogesterone Caproate. *N Eng J Med.* 2003;348(24):2379-2385. <https://doi.org/10.1056/nejmoa035140>
- (41) BLACKWELL S, GYAMFI-BANNERMAN C, BIGGIO J. 17-OHPC to Prevent Recurrent Preterm Birth in Singleton Gestations (PROLONG Study): A Multicenter, International, Randomized Double-Blind Trial. *Am J Perinatol.* 2020;37(2):127-136. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3400227>
- (42) SMFM. SMFM Statement: Use of 17-alpha Hydroxyprogesterone Caproate for Prevention of Recurrent Preterm Birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):B16-B18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.001>
- (43) JARDE AL, BEYENE O, McDONALD J. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG.* 2019;126(5):556-567. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15566>
- (44) ACOG. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2014;123(2 Pt 1):372-379. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000443276.68274.cc>
- (45) LUDMIR JO, BERGHELLA V. Cervical insufficiency. In: Gabbe SN, Simpson JL, editor. *Obstetrics: Normal and problem pregnancies.* 2017.
- (46) LAZAR P, GUEGUEN S, DREYFUS J, RENAUD R, PONTONNIER G, PAPIERNIK E. Multicentred controlled trial of cervical cerclage in women at moderate risk of preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;91(8):731-735. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1984.tb04841.x>
- (47) DOR J, SHALEV J, MASHIACH S, BLANKSTEIN J, SERR DM. Elective cervical suture of twin pregnancies diagnosed ultrasonically in the first trimester following induced

- ovulation. *Gynecol Obstet Invest.* 1982;13(1):55-60.
<<https://doi.org/10.1159/000299484>>
- (48) RUSH RW, ISAACS S, MCPHERSON K, ET AL. A randomized controlled trial of cervical cerclage in women at high risk of spontaneous preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;91(8):724-730. <<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1984.tb04840.x>>
- (49) Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100(6):516-523. <<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1993.tb15300.x>>
- (50) McDONALD I. Incompetence of the cervix. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1978;18(1):34-37. <<https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.1978.tb00008.x>>
- (51) HARGER J. Comparison of success and morbidity in cervical cerclage procedures. *Obstet Gynecol.* 1980;56(5):543-548.
- (52) BERGHELLA V, ODIBO AO, TO MS, RUST OA, ALTHUISIUS SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol.* 2005;106(1):181-189. <<https://doi.org/10.1097/01.aog.0000168435.17200.53>>
- (53) OWEN J, HANKINS G, IAMS JD, ET AL. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(4):375.e1-8. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.08.015>>
- (54) BERGHELLA V, RAFAEL TJ, SZYCHOWSKI JM, ET AL. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):663-671. <<https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31820ca847>>
- (55) BERGHELLA V, CIARDULLI A, RUST OA, ET AL. Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(5):569-577. <<https://doi.org/10.1002/uog.17457>>
- (56) SCHEERER LJ, LAM F, BARTOLUCCI L, KATZ M. A new technique for reduction of prolapsed fetal membranes for emergency cervical cerclage. *Obstet Gynecol.* 1989;74(3 Pt 1):408-410.
- (57) HOLMAN M. An aid for cervical cerclage. *Obstet Gynecol.* 1973;42(3):468-469.

- (58) GOODLIN RC. Surgical treatment of patients with hour glass shaped or ruptured membranes prior to the twenty-fifth week of gestation. *Surg Gynecol Obstet.* 1987;165(5):410-412.
- (59) LOCATELLI A, VERGANI P, BELLINI P, ET AL. Amnioreduction in emergency cerclage with prolapsed membranes: comparison of two methods for reducing the membranes. *Am J Perinatol.* 1999;16(2):73-77. <<https://doi.org/10.1055/s-2007-993839>>
- (60) PEREIRA L, COTTER A, GÓMEZ R, ET AL. Expectant management compared with physical examination-indicated cerclage (EM-PEC) in selected women with a dilated cervix at 14(0/7)-25(6/7) weeks: results from the EM-PEC international cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(5):483.e1-8. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.05.041>>
- (61) ALTHUISIUS SM, DEKKER GA, HUMMEL P, ET AL. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):907-910. <[https://doi.org/10.1067/s0002-9378\(03\)00718-x](https://doi.org/10.1067/s0002-9378(03)00718-x)>
- (62) SAMSON FD, MERRIMAN AL, TATE DL, ET AL. Adjuvant administration of 17- α -hydroxyprogesterone caproate in women with three or more second trimester pregnancy losses undergoing cervical cerclage is no more effective than cerclage alone. *J Perinatal Med.* 2018;46(2):155-161. <<https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0074>>
- (63) RAFAEL TM, MACKEEN AD, BERGHELLA V. The effect of 17 α -hydroxyprogesterone caproate on preterm birth in women with an ultrasound-indicated cerclage. *Am J Perinatol.* 2011;28(5):389-394. <<https://doi.org/10.1055/s-0031-1272967>>
- (64) SACCONI GM, MARUOTTI GM, GIUDICEPIETRO A, ET AL. Effect of Cervical Pessary on Spontaneous Preterm Birth in Women With Singleton Pregnancies and Short Cervical Length: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(23):2317-2324. <<https://doi.org/10.1001/jama.2017.18956>>
- (65) DUGOFF L, BERGHELLA V, SEHDEV H, ET AL. Prevention of preterm birth with pessary in singletons (PoPPS): randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(5):573-579. <<https://doi.org/10.1002/uog.18908>>
- (66) MERCED C, GOYA M, PRATCORONA L, ET AL. Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with maternal short cervix after an episode of threatened preterm labor: randomised controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(1):55.e1-55.e14. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.035>>

- (67) SACCONI G, CIARDULLI A, XODO S, ET AL. Cervical Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies With Short Cervical Length: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med.* 2017;36(8):1535-1548. <<https://doi.org/10.7863/ultra.16.08054>>
- (68) GOYA M, CALLE M, PRATCORONA L, ET AL. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):145-152. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.11.012>>
- (69) CONDE AGUDELO A, ROMERO R, NICOLAIDES KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):42-65. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.266>>
- (70) LUMLEY J, CHAMBERLAIN C, DOWSWELL T, ET AL. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD001055. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd001055.pub3>>
- (71) ACOG. Tobacco and Nicotine Cessation During Pregnancy: ACOG Committee Opinion, Number 807. *Obstet Gynecol.* 2020;135(5):e221-e229. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003822>>
- (72) McDONALD H, BROCKLEHURST P, GORDON A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD000262. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd000262.pub3>>
- (73) CROWTHER CA, VERKUYL DA, ASHWORTH MF, ET AL. The effects of hospitalization for bed rest on duration of gestation, fetal growth and neonatal morbidity in triplet pregnancy. *Acta Genet Med Gemellol.* 1991;40(1):63-68. <<https://doi.org/10.1017/s0001566000006735>>
- (74) ROMAN A, ZORK N, HAERI S, ET AL. Physical examination-indicated cerclage in twin pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(6):902.e1-902.e11. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.047>>

