



GUIA

Guías de práctica de ISUOG: rol de la ecografía en la predicción del parto prematuro espontáneo

Traducción al español 2024 por: Dra. Ivonne Sánchez (Guatemala), Dr. Jaime Matute (Honduras) y Ana Lucía Matute MSc (Bélgica)

Revision por: Dr. Raigam Martínez Portilla (México)

Comité de Estándares Clínicos

La Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología (ISUOG) es una organización científica que fomenta la práctica clínica sólida y la enseñanza e investigación de alta calidad relacionadas con el diagnóstico por imágenes en la atención médica de la mujer. El Comité de Estándares Clínicos (CSC) de ISUOG tiene el mandato de desarrollar guías de práctica y declaraciones de consenso como recomendaciones educativas que brinden a los profesionales de la salud un enfoque basado en el consenso, de expertos, para el diagnóstico por imágenes. Su objetivo es reflejar lo que ISUOG considera la mejor práctica en el momento en que se emiten. Aunque ISUOG ha hecho todo lo posible para garantizar que las Guías sean precisas cuando se emitan, ni la Sociedad ni ninguno de sus empleados o miembros aceptan responsabilidad por las consecuencias de cualquier dato, opinión o declaración inexacta o engañosa emitida por el CSC. Los documentos del ISUOG CSC no pretenden establecer un estándar legal de atención, porque la interpretación de la evidencia que sustenta las Guías puede verse influenciada por circunstancias individuales, protocolos locales y recursos disponibles. Las Guías aprobadas se pueden distribuir gratuitamente con el permiso de ISUOG (info@isuog.org).

INTRODUCCIÓN

Epidemiología y definiciones

Según la Organización Mundial de la Salud, un parto prematuro (PP) se define como aquel que ocurre entre las 20+0 y 36+6 semanas de gestación¹. En el 75-80% de los casos, ocurre espontáneamente, después de un trabajo de parto prematuro (TPP) o de una ruptura prematura de membranas (RPM), mientras que, en el 20-25% restante de los casos, es el resultado de la intervención del profesional de la salud (iatrogénico o médicamente indicado)^{2,3}. La tasa global estimada del PP aumentó del 9.8 % al 10.6 % entre el 2000 y 2014, lo que representa casi 15 millones de PP vivos en 2014⁴ y más de un millón de muertes en 2010⁵; el parto prematuro es la principal causa de mortalidad neonatal en todo el mundo y, en los supervivientes, puede ser responsable de morbilidades de por vida⁵.

Además de la muerte neonatal, la prematuridad tiene varias consecuencias a corto plazo, incluido el síndrome de distrés respiratorio (SDR), displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante, retinopatía del prematuro y sepsis, mientras que las secuelas a largo plazo incluyen parálisis cerebral, deterioro cognitivo y déficits conductuales/sociales⁶. Además de las consecuencias para la salud del individuo y la familia, la carga que supone la prematuridad para la sociedad y el impacto económico de la estancia prolongada en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), los ingresos hospitalarios recurrentes y las necesidades de seguimiento especializado también pueden ser

devastadores. El Instituto de Medicina estimó que la carga económica anual para la sociedad del PP en los EE. UU fue de al menos 26.200 millones de dólares en 2007⁷. En 2014, se informó que el gasto anual de la población canadiense, correspondiente a la distribución por edad gestacional, fue de: \$123.3 millones para los lactantes prematuros tempranos, \$255.6 millones para los lactantes moderadamente prematuros, \$208.2 millones para los lactantes prematuros tardíos y \$587.1 millones para todos los lactantes⁸.

A diferencia del PP, definir TPP no es sencillo. Se han informado diferentes criterios en diferentes publicaciones, lo que contribuye a una falta de coherencia en la respuesta a las pacientes sintomáticas que acuden a las unidades de maternidad. Las vías fisiológicas implicadas en el parto a término espontáneo son fundamentalmente diferentes de las patológicas implicadas en el TPP. El TPP espontáneo se considera un síndrome más que una afección única, en parte porque puede ser inducida por uno o más mecanismos distintos⁹. La infección y la inflamación estuvieron entre los primeros mecanismos que se estudiaron como causas potenciales del PP, posiblemente porque la detección de patógenos en la cavidad amniótica se puede lograr con relativa facilidad. Otros factores causales importantes se describieron posteriormente; estos incluían insuficiencia cervical, disminución de la acción de la progesterona, sobredistensión y malformaciones uterinas, trastornos vasculares, deterioro de la tolerancia materno-fetal y mecanismos inducidos por alergias¹⁰. La heterogeneidad de la causalidad explica la dificultad para desarrollar medidas diagnósticas, preventivas y terapéuticas universalmente efectivas para el parto prematuro. Sin embargo, el borramiento (acortamiento) cervical es una de las vías comunes hacia el parto prematuro, que precede al parto en semanas o incluso meses, y es posible evaluar y cuantificar este fenómeno mediante un examen ecográfico transvaginal (TVS)¹¹. Se ha demostrado consistentemente que la medición ecográfica de la longitud cervical (LC) es una estrategia eficiente y rentable en la predicción del PP en mujeres asintomáticas¹²⁻¹⁴ y también una herramienta útil en el proceso de diagnóstico y decisión sobre el manejo de pacientes sintomáticas de TPP¹⁵.

El cribado del parto prematuro espontáneo en mujeres asintomáticas es importante, ya que existen estrategias preventivas que pueden ofrecerse a pacientes con alto riesgo de parto^{12,16}. Las modalidades preventivas que se han probado incluyen suplementos de progesterona (vaginal o intramuscular), cerclaje cervical y pesarios de silicona. Las indicaciones particulares y los beneficios potenciales con respecto al resultado neonatal deben discutirse exhaustivamente con las pacientes, y esto también se considera a lo largo de la Guía. En algunas poblaciones se ha implementado la medición rutinaria de la LC durante el embarazo, con reducciones posteriores en la tasa de parto prematuro espontáneo^{17,18}, y la práctica cuenta con el respaldo de muchos organismos nacionales e internacionales^{6,19,20}.

En un escenario clínico diferente, la medición ecográfica de la LC se ha evaluado en el contexto de amenaza TPP para detectar a las mujeres con mayor riesgo del PP con el fin de dirigir su atención¹⁵.

No se debe subestimar la dificultad para determinar la medida óptima para las estrategias de prevención del parto prematuro. En primer lugar, existe una profunda heterogeneidad entre los estudios con respecto a los puntos de corte utilizados para la prematuridad clínicamente relevante (comúnmente < 37 semanas, < 34 semanas o < 32 semanas). En segundo lugar, la edad gestacional al nacer por sí sola no es un marcador óptimo para determinar la eficacia de las medidas preventivas o terapéuticas contra el parto prematuro, porque podría ser perjudicial prolongar un embarazo en condiciones subóptimas, condiciones, como en presencia de infección diseminada o condiciones maternas y fetales no tranquilizadoras, aunque tales circunstancias son poco comunes. Hasta ahora, no ha habido un consenso formal sobre el conjunto ideal de resultados, que probablemente involucrarían parámetros de salud y desarrollo a largo plazo, que deberían usarse de manera uniforme en futuros estudios sobre el parto prematuro.

El alcance de esta Guía es evaluar el papel de la ecografía en la predicción del parto prematuro en mujeres asintomáticas y mujeres con síntomas de TPP, con el objetivo de prevenir la prematuridad y mejorar el resultado perinatal y a largo plazo del bebé.

Identificación y valoración de la evidencia.

Se realizó una búsqueda bibliográfica de publicaciones relevantes en las siguientes bases de datos: PubMed,

The Cochrane Library y Cochrane Register of Controlled Trials, The National Library for Health y The National Guideline Clearing House, y en los sitios web de sociedades internacionales de obstetricia e imágenes. Las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron: "ultrasonido", "parto prematuro", "trabajo de parto prematuro", "predicción" y "prevención". La búsqueda se filtró para el período 1990 – 2022 y la última búsqueda se realizó el 20 de mayo de 2022. Cuando es posible, las recomendaciones se basan en la evidencia que las respalda. Especificamos “puntos de buenas prácticas” para áreas en las que todavía falta evidencia. Detalles de los grados de recomendación y los niveles de evidencia utilizados en las Guías ISUOG se dan en el Apéndice 1.

ESTRATEGIAS DE DETECCIÓN BASADA EN ULTRASONIDO PARA EL PP ESPONTÁNEO EN MUJERES ASINTOMÁTICAS CON EMBARAZO ÚNICO

Aunque los antecedentes de parto prematuro espontáneo son el factor de riesgo epidemiológico más importante para el parto prematuro, está presente en sólo el 10% de las mujeres que dan a luz antes de las 34 semanas de gestación^{21,22}. Se han desarrollado numerosos sistemas de puntuación de riesgo que utilizan exclusivamente la historia clínica con el fin de identificar a las pacientes con riesgo de padecer PP. Sin embargo, sufren variaciones en su precisión y reproducibilidad limitada entre diferentes poblaciones²³. El examen digital vaginal siempre ha sido el método más común para evaluar el cuello uterino en el contexto del parto. Aunque esta evaluación simple y económica proporciona información sobre el cuello uterino y la presentación fetal, en comparación con ninguna intervención o con métodos de imagen recientes, la evaluación digital de rutina no mejora la detección del PP²⁴. Sus posibles debilidades incluyen la subjetividad de la evaluación y la incapacidad de detectar la remodelación cervical en etapa temprana, que comienza con la dilatación del orificio interno y, por lo tanto, es inaccesible a los dedos del examinador. Las mismas limitaciones parecen aplicarse al uso de un cervicómetro, otra alternativa de bajo costo para identificar el cuello uterino corto, que fue defendido recientemente como una herramienta para seleccionar qué pacientes no se beneficiarían de la evaluación TVS²⁵. La aplicación de estas estrategias de detección subóptimas podría limitarse mejor a entornos sin acceso a la ecografía.

La medición ecográfica de la LC se ha establecido como una parte indispensable del cribado del PP. La relación inversa entre la LC medida por ecografía TVS y la incidencia de parto prematuro espontáneo se describió por primera vez hace más de 30 años, desafiando la teoría dicotómica anterior de cuello uterino competente versus incompetente y estableciendo esta medición como una variable continua^{11,26}.

Medición de la longitud cervical

La reproducibilidad es esencial para que cualquier método predictivo funcione bien y la medición de la LC siempre debe realizarse siguiendo un protocolo secuencial y estandarizado. Se ha informado que la variabilidad inter e intraobservador para la medición de LC es más favorable que la del examen digital²⁷. Entre los numerosos métodos de capacitación para la medición de la LC, el Certificado de Competencia en evaluación cervical de la Fetal Medicine Foundation²⁸ y el programa Cervical Length Education and Review (CLEAR)²⁹ son dos cursos educativos de alto nivel en Internet que otorgan certificación a los profesionales que completan los cursos teóricos y enviar imágenes escaneadas para auditoría. Los profesionales deben realizar mediciones ecográficas de la LC solo si están familiarizados con la técnica recomendada³⁰ (Tabla 1), que se basa en estos dos cursos reconocidos.

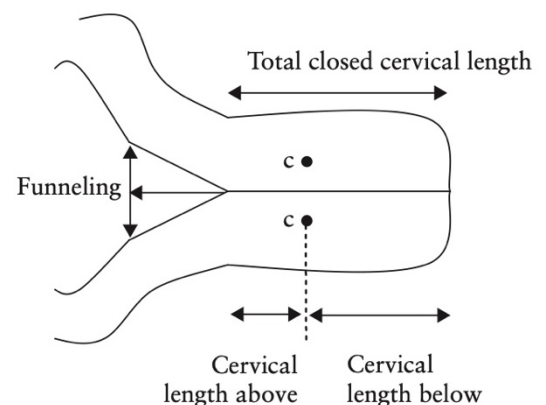
Brevemente, la medición ecográfica de la LC debe realizarse con la vejiga materna vacía. Requiere una vista sagital del cuello uterino, con el cuello uterino ocupando del 50 al 75% de la pantalla y el canal cervical, el orificio interno y el orificio externo visibles. Se debe minimizar la presión sobre el cuello uterino. Para permitir cambios dinámicos, se deben obtener al menos tres mediciones en línea recta, entre el orificio interno y el externo, registrándose la medición técnicamente correcta más corta. La Figura 1 presenta una representación esquemática de las estructuras que se pueden observar en la evaluación cervical TVS y en las Figuras 2 a 7 se ilustran aspectos adicionales con respecto a la técnica correcta.

Técnicamente, la evaluación ecográfica de la LC se puede realizar mediante un abordaje transabdominal, transperineal o transvaginal. Aunque el abordaje transabdominal puede estar asociado con una

Tabla 1 Técnica de evaluación de la longitud cervical mediante ecografía transvaginal

<i>Etapas del examen</i>	<i>Recomendaciones</i>
Pre-examen	Vejiga materna vacía
Posición Materna	Posición de litotomía
Selección de transductor	Transductor transvaginal de alta frecuencia, cubierto con protector y gel en ambos lados (precaución: remover burbujas de aire)
Introducción	Introducir el transductor en un eje longitudinal para una imagen sagital anterior. Pudiera ser necesario hacer una ligera presión para identificar mejor las estructuras
Estructuras requeridas	Borde inferior de la vejiga, orificio externo, canal y mucosa endocervical, orificio interno (limitado por el borde de la mucosa)
Minimizar la presión	Asegurarse de que ambos labios cervicales sean del mismo ancho, manteniendo todas las estructuras requeridas visibles
Magnificación	El cervix debe ocupar del 50-75% de la pantalla
Medición	Coloque los calipers entre los orificios interno y externo funcionales, obteniendo una línea recta entre ellos
Repetición	Obtener tres medidas diferentes, eligiendo la más corta que sea técnicamente correcta
Duración	Permitir el tiempo suficiente para obtener tres medidas técnicamente correctas, lo que permita observar cambios dinámicos durante la evaluación
Descripción de hallazgos adicionales	Funneling, líquido amniótico con artefactos, lodillo, separación de membranas, vasa previa, placenta de implantación baja y placenta invasiva anormal
Evitar artefactos	Vejiga llena, demasiada presión con el transductor puede alargar la LC artificialmente, un segmento inferior engrosado o contracciones uterinas pueden semejar una formación de funneling: identificar la mucosa cervical adecuadamente Evitar confundir la mucosa cervical con funneling al delinear las membranas en el Orificio interno

reducción del tiempo de exploración, el uso de recursos y la incomodidad para la paciente, se recomienda el abordaje transvaginal, ya que es más preciso y reproducible y menos propenso a problemas técnicos^{31,32} la mayor distancia en la ecografía transabdominal entre la sonda y el cuello uterino, el alargamiento artificial del cuello uterino producido por la vejiga llena o por la presión aplicada sobre la sonda, la atenuación acústica observada en pacientes con alto índice de masa corporal y el sombreado de estructuras fetales o maternas. Hay posibles explicaciones para la menor precisión de este enfoque³² (Figura 4b). Un estudio prospectivo ha demostrado que se necesitarían puntos de corte de la LC más altos para la evaluación mediante ecografía transabdominal (≤ 36 mm) en comparación con TVS (≤ 25 mm), y la TVS seguiría siendo necesaria en más del 60% de los casos³³. Además, todos los ensayos controlados aleatorios (ECA) que han demostrado beneficios de la intervención en pacientes con cuello uterino corto utilizaron el abordaje transvaginal y no existen guías de la sociedad que respalden el uso rutinario de la

**Figura 1** Representación esquemática de la evaluación cervical por ecografía transvaginal (adaptada de Hughes et al.¹⁹¹). c, cerclaje.

ecografía transabdominal para la detección de la LC^{12,19,20,34}. Excluyendo factores culturales, aceptación de la evaluación TVS por parte de la paciente puede ser extremadamente alto si se proporciona un asesoramiento eficaz, como lo demuestra la tasa de aceptación del 99,9% descrita en un estudio poblacional de 17.609 pacientes^{18,35}.

La curvatura del cuello uterino está presente en el 51% de los casos cuando el LC es >25 mm, en el 25% de los casos cuando la LC está entre 16 y 25 mm y en ningún caso cuando la LC es < 16 mm³⁶. Así, en casos con curvatura cervical importante, la medición de la LC puede ser más larga si se realiza utilizando dos segmentos o trazando las curvaturas cervicales, en comparación con colocar una línea recta entre dos calipers. Sin embargo, como un cuello uterino corto siempre parece recto, nuestra opinión es que se puede adoptar el uso universal de una medición recta sin afectar el control del embarazo.

Recomendaciones

- La medición de la LC para la predicción del PP debe realizarse mediante ecografía TVS (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: B**).
- Se debe utilizar la medición más corta técnicamente correcta de al menos tres mediciones de la LC para la presentación de informes y el manejo clínico (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).
- Las mediciones por ecografía TVS de la LC deben realizarse de forma estandarizada, preferiblemente por operadores que hayan sido certificados por un organismo científico, como The Fetal Medicine Foundation²⁸ o Perinatal Quality Foundation (CLEAR)²⁹ (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).

Cambios en la longitud cervical durante el embarazo.

La LC es generalmente estable entre las semanas 14 y 28 de gestación y tiende a acortarse gradualmente después¹¹, disminuyendo su longitud media de ~43 mm a las 16 semanas a ~31 mm a las 36 semanas de gestación³⁷. El cuello uterino en el segundo trimestre es más corto, en promedio, en mujeres de origen africano o asiático, en mujeres jóvenes (< 20 años) y en aquellas con menor índice de masa corporal^{38,39}.

Cribado en embarazo único asintomático sin factores de riesgo previos de parto prematuro espontáneo

El hallazgo ecográfico de un cuello uterino corto aumenta el riesgo de parto prematuro en embarazos únicos sin factores de riesgo ni síntomas adicionales. En general, cuanto más corta sea la medición de la LC y cuanto más temprana sea la edad gestacional al acortamiento, mayor será la tasa de parto prematuro espontáneo^{40,41}. Sin embargo, la precisión de la medición de la LC para predecir el PP depende de varios factores, como la población estudiada, su prevalencia

inicial de PP, los valores de corte para definir cuello uterino corto y PP, la edad gestacional al momento del parto en que se realiza la prueba de detección, y el cumplimiento por parte de los proveedores de atención médica y de las pacientes de la estrategia preventiva que se aplica después de un resultado de alto riesgo.

Por razones logísticas, es aconsejable examinar mujeres asintomáticas haciendo medición de la LC entre 18 y 24 semanas de gestación^{19,20}, como parte de la evaluación de anomalías del segundo trimestre. Medidas tomadas antes de esta edad gestacional tienden a sobrestimar la LC, debido a la dificultad para identificar el orificio interno e incorporación del segmento subdesarrollado del útero inferior (Figura 4a). Una edad gestacional de 24 semanas es generalmente el límite superior para las estrategias de detección, porque se trata de un plazo común para la adopción de medidas preventivas, como administración de progesterona y colocación de cerclaje, como un punto de partida para intervenciones terapéuticas, como tocólisis, administración de corticosteroides prenatales y el uso de sulfato de magnesio para la neuroprotección^{19,42}. Las mediciones de la LC antes del embarazo no son útiles para prevenir PP en un embarazo subsecuente⁴³. Los primeros grandes estudios de población general mostraron que, en el segundo trimestre, el percentil 10 para la LC era de 26 mm¹¹, el percentil 5 era de 22 mm¹¹ a 23 mm³⁸ y el percentil 1 era de 11 mm³⁸ a 13 mm¹¹. Con un límite de ≤15 mm, la tasa de parto prematuro <35 semanas fue del 50 % y con un límite de ≤ 25 mm fue del 18 %¹¹. Posteriormente, un gran estudio transversal que incluyó más de 6600 evaluaciones de la LC informó que la LC no tiene una distribución normal durante el embarazo y sugirió nuevos valores de referencia, basados en percentiles y puntuaciones Z entre 16 y 36 semanas de gestación³⁷.

Corte para definir cuello uterino corto

Como ocurre con cualquier prueba de detección, la selección de un valor de corte es un equilibrio entre la sensibilidad y la tasa de resultados positivos. Un metaanálisis mostró que un límite de la LC de 20 mm tenía una sensibilidad del 22.1 % para el parto prematuro < 35 semanas, para una tasa de resultados positivos del 1.8 %; aumentar el límite a 25 mm aumentó la sensibilidad al 33.1%, a costa de aumentar la tasa de resultados positivos a 4.1%⁴⁴. La selección de

un límite óptimo se ve aún más obstaculizada por el hecho de que la LC puede ser parte de una estrategia de detección combinada, en la que otros factores pueden afectar la estimación del riesgo. En la práctica,

por más de 10 años el corte de 25 mm se ha utilizado en la mayoría de los ensayos intervencionistas como la mejor opción para predecir PP antes de las 24 semanas de gestación^{6,12,20,40}

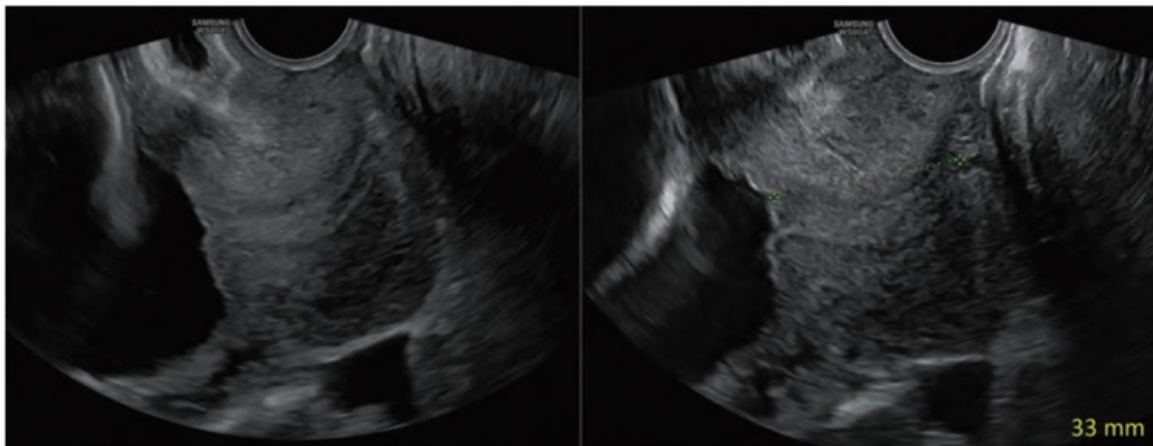


Figura 2 Imágenes de ultrasonido transvaginal de un cuello uterino normal con mucosa cervical ligeramente hiperecica.

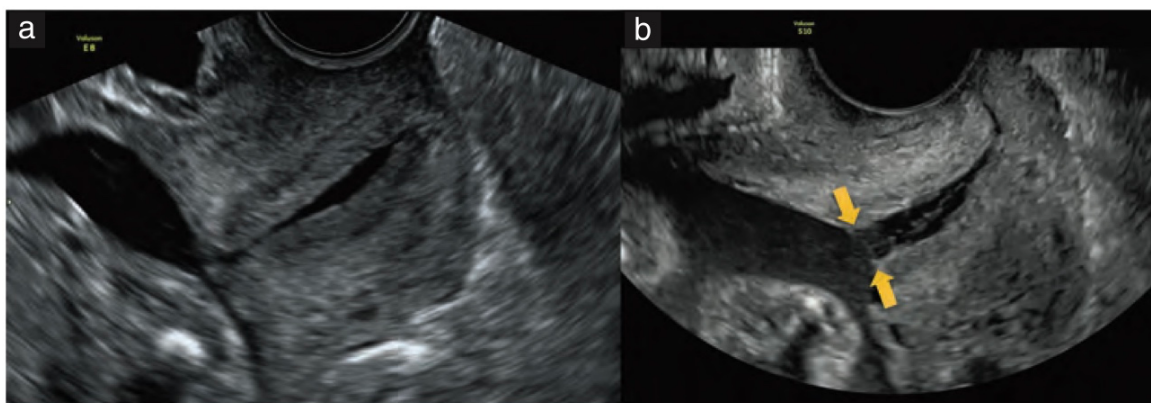


Figura 3 Imágenes de ultrasonido transvaginal de cuellos uterinos normales con contenido hipoeicoico dentro del canal endocervical. (a) La mucosidad es visible dentro del canal. (b) Se muestran las membranas amnióticas (flechas), lo que indica que no hay funneling.

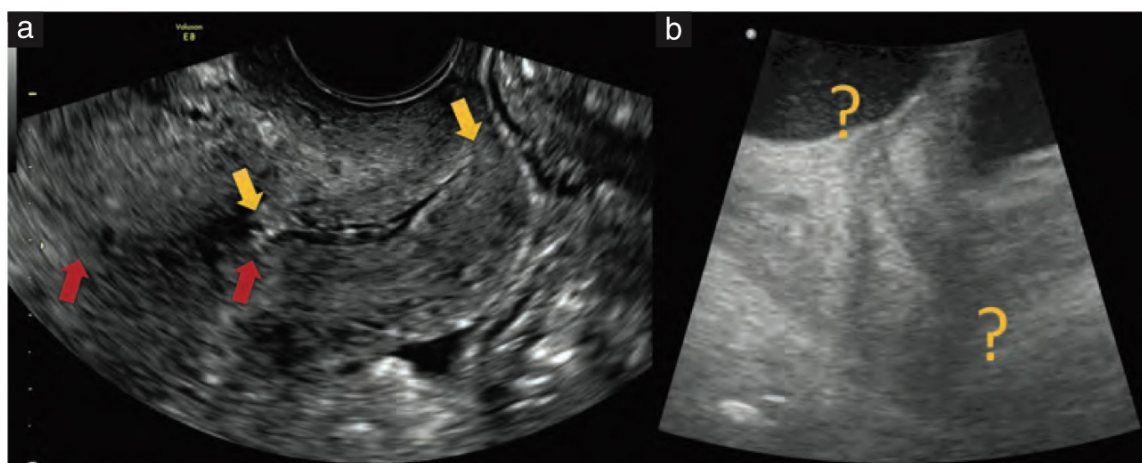


Figura 4 Estrategias no recomendadas para la evaluación de la longitud cervical (LC). (a) Evaluación de LC transvaginal durante el primer trimestre. Obsérvese el orificio cervical interno y externo (flechas amarillas) que están limitadas por los bordes de la mucosa cervical y el segmento uterino inferior engrosado y subdesarrollado (flechas rojas). (b) Evaluación del LC transabdominal, con la vejiga medio vacía. Nótese la dificultad para identificar el orificio cervical interno externo (signos de interrogación).

Recomendación

- La LC ≤ 25 mm puede utilizarse como punto de corte para el inicio de medidas de prevención del PP en embarazos únicos asintomáticos, independientemente de los factores de riesgo (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).

Otros hallazgos ecográficos como predictores de PP espontáneo

Funneling es la protrusión del saco amniótico al canal cervical superior (Figuras 1 y 6-10). Su presentación ecográfica es variable según la gravedad del acortamiento cervical. El mnemotécnico 'Confíe en su ultrasonido vaginal' (T, Y, V, U siglas en inglés) representa la progresión en términos de gravedad, comenzando desde una apariencia normal en forma de T, con una apariencia posterior en forma de Y, V y eventualmente en forma de U del orificio cervical interno y la parte superior del cuello uterino (Figura 8). Se ha demostrado que ninguna de las posibles mediciones de funneling sirve como un factor de riesgo independiente y preciso para el parto prematuro^{45,46}. Por lo tanto, si hay funneling, su longitud no debe incluirse en la medición de la LC (Figura 1).

El lodo o desechos amnióticos se observa como materia hiperecoica concentrada cerca del orificio interno o dispersa en la cavidad amniótica (Figuras 8 y 9). El lodo puede contener pus, microbios y/u otras partículas sólidas, como coágulos de sangre, vérnix o meconio, y se ha asociado con infección intraamniótica y un mayor riesgo de parto prematuro, especialmente

en el contexto de un cuello uterino corto y una segunda hemorragia espontánea previa pérdida⁴⁷⁻⁴⁹. Sin embargo, no existe consenso sobre la necesidad de pruebas diagnósticas o tratamientos adicionales.

Aunque la separación de las membranas amnióticas de la decidua se asoció inicialmente con un aumento de las tasas del PP, la significación estadística no se confirmó después de controlar la LC (Figuras 8 y 9)⁵⁰. Ni la densidad del tejido cervical medida mediante elastografía ni las mediciones del eje cervical en relación con el eje longitudinal uterino se consideran un predictor significativo del PP cuando se suman a la medición de la LC⁵⁰.

Opciones de manejo después de identificar un cuello uterino corto en un embarazo único asintomático

El objetivo principal de medir la LC en mujeres embarazadas de bajo riesgo es realizar una selección dirigida de las pacientes con cuello uterino corto y por tanto con mayor riesgo de parto prematuro, para iniciar oportunamente una intervención preventiva (prevención secundaria). Se han propuesto diferentes estrategias preventivas; algunos de ellos han demostrado un alto nivel de eficacia, mientras que en otros la evidencia es contradictoria o incluso desfavorable.

Medidas conservadoras

Aunque los médicos suelen considerarlo seguro, el reposo prolongado en cama y la hospitalización en mujeres con cuello uterino corto se han asociado con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos⁵¹ y efectos psicológicos negativos⁵², e incluso con tasas más altas de parto prematuro⁵³.

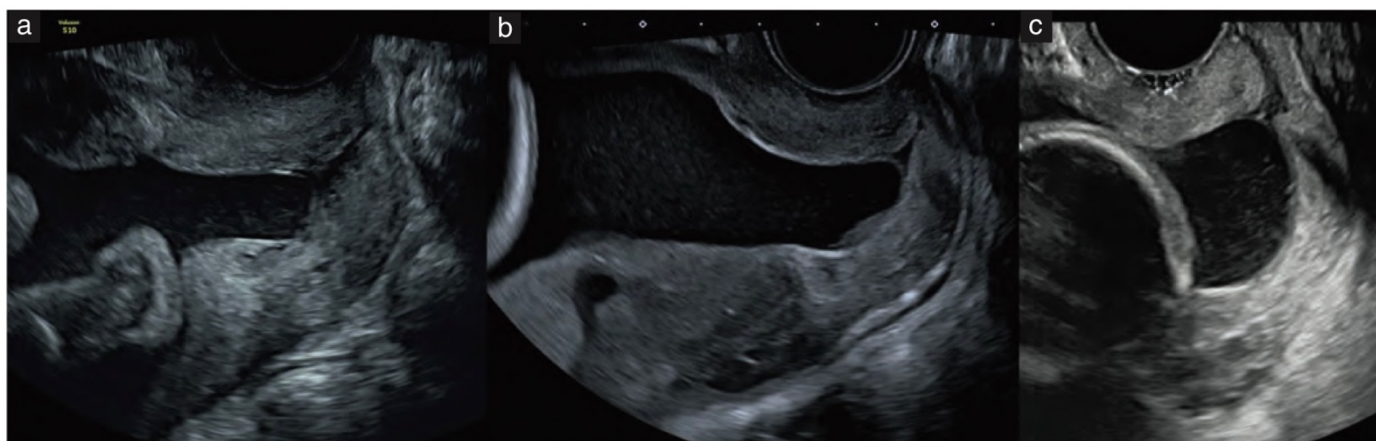


Figura 8 Imágenes de ultrasonido transvaginal en tres mujeres embarazadas, cuello uterino en consonancia con el empeoramiento del pronóstico: (a) funneling en forma de Y; (b) desechos amnióticos; (c) funneling en forma de U, con dilatación del orificio cervical externo.

De hecho, en mujeres asintomáticas con embarazo único y cuello uterino corto, hacer ejercicio ≥ 2 días por semana durante ≥ 20 minutos por día se ha asociado con una reducción del 32 % en los partos < 37 semanas, en lugar de un aumento en el riesgo de parto prematuro⁵⁴. Por lo tanto, se debe recomendar a las pacientes que mantengan su actividad inicial habitual.

Recomendación

- No se recomienda la restricción de la actividad física inicial en mujeres asintomáticas con riesgo del PP (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: C**).

Progesterona

Se cree que el efecto beneficioso de los progestágenos suplementarios en la prevención del parto prematuro está relacionado con la promoción de la inactividad miometrial y la inhibición de la maduración cervical mediante la regulación negativa de la producción de citoquinas y por su efecto antiinflamatorio sobre las membranas corioamnióticas^{55,56}. Dos ECA publicados en 2003 despertaron el interés de la comunidad científica en el uso de dos progestágenos para la prevención del parto prematuro, a saber, la aplicación intramuscular semanal de caproato de 17α -hidroxiprogesterona (17-OHPC)⁵⁷ y el uso diario de progesterona vaginal natural⁵⁸. Desde entonces, especialmente en EE.UU., se ha recomendado el 17-OHPC para la prevención del parto prematuro en pacientes con parto prematuro espontáneo previo. Sin embargo, después de casi dos décadas, un ECA internacional posterior informó que, en comparación con placebo (578 mujeres), el 17-OHPC (1130 mujeres) no disminuyó el parto prematuro recurrente < 35 semanas (11 % vs a 11.5 %) ni las tasas de morbilidad neonatal (5.6% vs 5.0%) en una población con antecedentes del PP espontáneo único⁵⁹. Por el contrario, se encontró que la aplicación de progesterona vaginal natural, en forma de supositorios o gel, disminuye el parto prematuro y la morbilidad neonatal y ahora se ha establecido como la piedra angular de la prevención del parto prematuro en pacientes asintomáticas con embarazo único y cuello uterino corto⁶⁰. En 2012, el primer metaanálisis de datos de pacientes individuales (DPI) demostró una reducción significativa en la prevalencia del parto prematuro < 28 a < 35 semanas y en la morbilidad neonatal compuesta asociada con el uso de progesterona vaginal⁶¹. Tras cierta preocupación tras la

publicación del ensayo 'La profilaxis con progesterona para prevenir el parto prematuro mejora los resultados' (OPPTIMUM), que no informó beneficios ni daños significativos asociados con el uso de progesterona en un grupo heterogéneo de pacientes en riesgo de sufrir PP, que incluye mujeres de bajo riesgo con la LC⁶² corta, se publicó un metaanálisis actualizado de IPD¹² que incluye datos del ensayo OPPTIMUM. Esto reafirmó la reducción en el riesgo de parto prematuro < 28 a < 36 semanas (PP < 33 semanas; 974 mujeres; riesgo relativo (RR), 0.62; IC del 95 %, 0.47 – 0.81), así como reducciones en las tasas de morbilidad neonatal, en gestaciones únicas con cuello uterino corto ecográfico en el segundo trimestre tratado con progesterona, sin ningún efecto deletéreo sobre el neurodesarrollo neurológico infantil¹². En 2021, el grupo Colaborativo Internacional de Evaluación de Progestágenos para la Prevención del Nacimiento Prematuro (EPPPIC) publicó un metaanálisis de ENI que incluía a 11 644 mujeres en riesgo de parto prematuro, en su mayoría mujeres con parto prematuro espontáneo previo o cuello uterino corto⁶³. Sus resultados reafirmaron nuevamente que la progesterona vaginal disminuye el riesgo de parto prematuro < 34 semanas en gestaciones únicas (3769 mujeres; RR, 0.78; IC del 95 %, 0.68 – 0.90) y reduce el riesgo de algunos resultados neonatales adversos, incluidos niveles bajos y muy bajos de peso al nacer, ingreso a UCIN, SDR y necesidad de asistencia respiratoria. El uso de 17-OHPC también se asoció con una tendencia a la reducción del PP < 34 semanas, sin alcanzar significancia (3053 mujeres; RR, 0.83; IC 95%, 0.68 – 1.01). El grupo EPPPIC consideró que no había datos suficientes para evaluar adecuadamente la seguridad y eficacia de la progesterona oral (181 mujeres; RR, 0.60; IC 95%, 0.41-0.90)⁶³. En 2022, otro metaanálisis⁶⁴ informó que, entre muchas intervenciones, la progesterona vaginal debe considerarse la mejor opción para los embarazos únicos asintomáticos con riesgo de parto prematuro debido a una LC corta o antecedentes de parto prematuro espontáneo previo. En comparación con placebo o ningún tratamiento, hubo evidencia de certeza alta de una reducción del parto prematuro < 34 semanas (odds ratio (OR), 0.50; IC del 95 %, 0.34–0.70) y certeza moderada para la prevención de la muerte perinatal (OR, 0.66; IC 95%, 0.44–0.97)⁶⁴. Por lo tanto, se recomienda la administración de progesterona vaginal natural (p. ej., 200 mg de progesterona

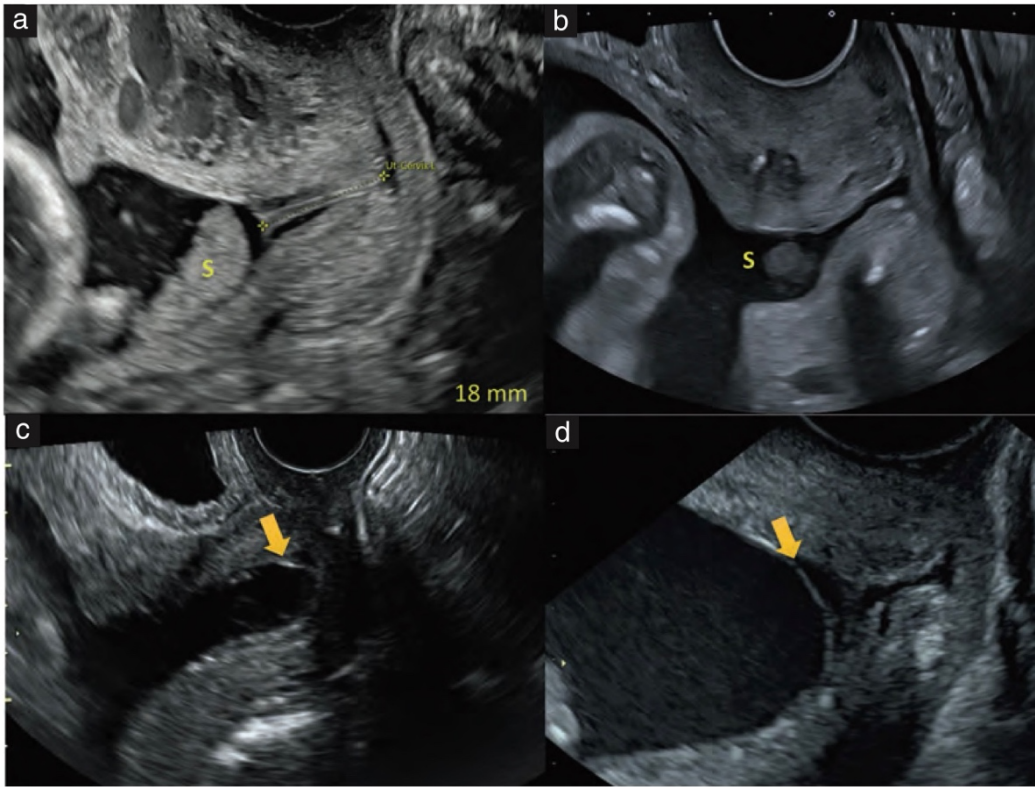


Figura 9 Imágenes de ultrasonido transvaginal que muestran hallazgos adicionales a la longitud cervical corta. (a) Cuello uterino corto en una paciente con espectro de placenta accreta y restos amnióticos (S). (b) Funneling, restos amnióticos (S) y cuello uterino corto en una paciente tratada con cerclaje (puntos ecogénicos en los labios cervicales superiores e inferiores). (c, d) Separación de la membrana amniótica (flechas) en pacientes con funneling y cuello uterino corto.



Figura 10 Imágenes secuenciales de ultrasonido transvaginal obtenidas durante el transcurso de un cerclaje indicado por un examen físico: (a) funneling en forma de U previo al cerclaje; (b) funneling en forma de Y después de la colocación del primer punto; (c) imagen post-cerclaje tras la colocación de dos puntos.

micronizada todas las noches) se recomienda para mujeres asintomáticas con embarazo único sin parto prematuro espontáneo previo y ecografía TVS con LC \leq 25 mm antes de las 24 semanas, desde la detección del cuello uterino corto hasta las 36 semanas de gestación.

Recomendación

- Para mujeres asintomáticas con embarazo único sin parto prematuro espontáneo previo y con medición TVS de la LC \leq 25 mm antes de las 24 semanas, se recomienda la administración de progesterona vaginal

natural, desde el momento de la detección del cervix corto hasta las 36 semanas (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: A**).

Cerclaje

El cerclaje cervical implica colocar uno o dos puntos lo más cerca posible del orificio interno, como medio mecánico para sostener el cuello uterino y prevenir el parto prematuro. Las técnicas de cerclaje informadas con mayor frecuencia en los ECA son los procedimientos de McDonald y Shirodkar, realizados

con suturas permanentes de monofilamento o cinta trenzada, pero no hay datos que indiquen la superioridad de una técnica sobre la otra. Un metaanálisis de DPI que comparó la inserción de cerclaje con el manejo expectante no informó una reducción significativa del parto prematuro < 35 semanas en mujeres asintomáticas con embarazo único y una LC corto a en el segundo trimestre (< 25 mm) y ausencia de factores de riesgo históricos, como pérdida recurrente consistente con insuficiencia cervical o PP espontáneo previo⁶⁵. No obstante, un análisis de subgrupo planificado de 126 pacientes de este mismo estudio mostró una reducción significativa del PP < 35 semanas para las pacientes con LC < 10 mm tratados con cerclaje. Esto también está respaldado por el hallazgo, en estudios retrospectivos, de pacientes con cuello uterino extremadamente acortado a pesar del tratamiento con progesterona, en quienes la colocación de un cerclaje duplicó la latencia del embarazo y disminuyó la morbilidad y mortalidad neonatal en general^{66,67}. Para mujeres embarazadas con LC incidental entre 10 y 25 mm, estos estudios recomiendan el inicio de progesterona vaginal y LC cada 1 a 2 semanas hasta las 24 semanas. Si la LC se acorta progresivamente a < 10 mm, se puede considerar el cerclaje cervical. Después de la colocación de un cerclaje para la LC corta, no se recomiendan mediciones adicionales de la LC, ya que no se ha demostrado que ninguna terapia adicional cambie el resultado.

Recomendaciones

- Después de iniciar el tratamiento con progesterona, el seguimiento cada 1 a 2 semanas hasta las 24 semanas puede detectar un mayor acortamiento del cuello uterino (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).
- El cerclaje cervical se puede considerar en mujeres cuyo cuello uterino se acorta a < 10 mm a pesar de estar tomando progesterona (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: C**).

Pesario

Los pesarios cervicales son en su mayoría copas a base de silicona que se insertan por vía transvaginal y se colocan alrededor del cuello uterino. Actúan como soporte mecánico, promoviendo tanto el alargamiento cervical como la sacralización del cuello uterino^{68,69}. Se han publicado dos ECA importantes con resultados contradictorios. El ensayo Pesario Cervical para Evitar

Prematuridad (PECEP) estudió a 385 pacientes con LC < 25 mm y reportó una reducción significativa del PP < 34 semanas en el grupo de pacientes tratadas con pesario (6% vs 27%)⁷⁰, mientras que el ensayo multicéntrico más grande con pesario, de 932 pacientes con cuello uterino corto, no informó una diferencia significativa en la incidencia del PP entre los grupos de tratamiento y control (12% vs. 11%)⁷¹. Una revisión sistemática y un metaanálisis de seis ECA (1982 mujeres) que compararon el pesario cervical con la atención estándar o intervenciones alternativas en las mujeres asintomáticas con alto riesgo de parto prematuro también fracasaron para mostrar diferencias en las tasas del PP < 37, < 34, < 32 y < 28 semanas y las tasas de resultado perinatal adverso⁷². El ECA Pessary Plus Progesterone to Prevent Preterm Birth (P5) (936 mujeres) tampoco logró demostrar la eficacia del pesario cervical además de la progesterona vaginal para disminuir las tasas de morbilidad o mortalidad neonatal en mujeres embarazadas asintomáticas con cuello uterino corto incidental⁷³. Por lo tanto, la evidencia no respalda el uso de pesarios cervicales para prevenir el parto prematuro en pacientes asintomáticas con LC < 25 mm fuera de los protocolos de investigación.

Recomendación

- La evidencia actual no respalda el uso de pesarios cervicales para prevenir el parto prematuro en pacientes asintomáticas con LC < 25 mm fuera de los protocolos de investigación (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: B**).

Cribado de longitud cervical contingente versus universal

En general, sigue siendo un tema de debate si se debe recomendar la implementación de un cribado de LC contingente o universal. Aunque se ha calculado un incremento (probablemente sobreestimado) de 175 millones de dólares en gastos de atención sanitaria por año para la introducción de un cribado universal de LC en EE.UU.⁷⁴, varias publicaciones atestiguan la rentabilidad de esta estrategia, especialmente porque, tras la identificación de un cuello uterino corto en pacientes asintomáticas, la prescripción oportuna de progesterona vaginal resulta en una reducción del PP junto con su individualidad, costos familiares y relacionados con la atención médica^{13,14,75-79}. Además, el cribado contingente de la LC, limitado a pacientes

con al menos un factor de riesgo del PP, pasaría por alto a casi el 40% de las mujeres con cuello uterino corto, que tienen potencialmente un alto riesgo de PP⁸⁰.

Dos estudios de cohortes retrospectivos evaluaron la eficacia del cribado universal de la LC para reducir el parto prematuro. Son et al.¹⁸ se centraron en mujeres con gestación única y sin PP previo e inscribieron a 46598 participantes antes y 17609 después del inicio de este programa de cribado en 2011. Se demostró que la medición TVS de la LC fue aceptada por el 99.9% de las pacientes, con una tasa de cuello uterino corto del 0.9% y una reducción significativa en la frecuencia de parto prematuro espontáneo < 37 semanas (6.7% vs. 6.0%), < 34 semanas (1.9% vs 1.7%) y < 32 semanas (1.1% vs 1.0%)¹⁸. En el otro estudio de cohorte retrospectivo, que abarcó 1751 embarazos únicos sin antecedentes del PP previo, la introducción del cribado universal de la LC se asoció con una disminución en la frecuencia de amenaza de TPP (del 11.1% al 6.7%) y en el ingreso hospitalario posterior de estas pacientes (del 2.3% al 1.4%)⁸¹. Un estudio de cohorte prospectivo basado en la población en el estado de Australia Occidental evaluó un programa integral de prevención del parto prematuro que incluía ultrasonido universal. Evaluación sólida de la LC para mujeres embarazadas entre 18 y 20 semanas de gestación⁸². Un año después de su implementación total, hubo una reducción del 7.6% en la tasa de parto prematuro único, especialmente para los grupos de edad gestacional de 28 a 31, 32 a 36 y < 37 semanas¹⁷, y esta reducción se mantuvo particularmente en centros terciarios, en centros que atendían a pacientes inicialmente clasificadas como de bajo riesgo de parto prematuro y en centros en los que se proporcionaba progesterona vaginal de forma gratuita⁸³.

Se debe reconocer que no ha habido ningún ECA que compare el cribado de LC contingente versus universal. Además, la precisión y rentabilidad de la implementación del cribado universal de la LC podrían verse afectadas por factores específicos de la población, como la prevalencia inicial local del parto prematuro, la prevalencia y definición de cuello uterino corto, la edad gestacional en el momento del cribado, la disponibilidad de estrategias preventivas y el cumplimiento por pacientes y proveedores de atención médica. El cribado también podría promover posibles efectos adversos, como la ansiedad y el uso de tratamientos que se recomienda no utilizar, que

podrían atenuarse con un estricto cumplimiento de los protocolos.

Por lo tanto, de acuerdo con las Guías de práctica ISUOG actualizadas en 2022 sobre la realización de la ecografía fetal de rutina en el segundo trimestre⁸⁴, cuando un análisis de viabilidad local integral junto con la disponibilidad de medidas preventivas indique que hay suficientes fondos, habilidades y equipos, recomendamos la detección universal de la LC para PP mediante ecografía TVS para embarazos únicos asintomáticos entre 18 y 24 semanas, y la prescripción de progesterona vaginal natural para pacientes identificadas como tener la LC ≤ 25 mm (Figura 11). La relación beneficio/riesgo favorece un punto de corte de LC de ≤ 25 mm en lugar de ≤ 20 mm o ≤ 15 mm, ya que perder una oportunidad de intervenir conlleva un mayor riesgo de mal resultado que el tratamiento excesivo con progesterona vaginal natural, que sólo conlleva un riesgo mínimo en su caso.

Recomendación

- Cuando sea posible, la medición TVS de la LC debe realizarse en la evaluación del segundo trimestre para detectar PP (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: C**).

Embarazo único asintomático con factores de riesgo adicionales de parto prematuro espontáneo

Varias condiciones están asociadas con el parto prematuro y harán que la mujer sea clasificada como de alto riesgo de padecer parto prematuro. Los factores de riesgo pueden ser modificables o no modificables. Ejemplos de factores de riesgo modificables incluyen infecciones del tracto urinario y/o genital, tabaquismo, uso de sustancias, acceso deficiente a atención médica y abuso físico. Los exámenes de detección previos a la concepción o al inicio del embarazo y las intervenciones para la prevención o limitación de estos factores de riesgo infecciosos o ambientales modificables están fuera del alcance de esta Guía; con decir que intervenciones como el tratamiento de la bacteriuria asintomática⁸⁵, el abandono del hábito de fumar⁸⁶ y los programas para dejar de consumir drogas ilícitas⁸⁷ se asocian con beneficios generales para la salud de las mujeres embarazadas, que podrían incluir una reducción de las tasas.

PP espontáneo previo

El factor de riesgo preexistente no modificable más importante de parto prematuro en un embarazo en

curso es el antecedente de parto prematuro espontáneo. Un análisis de participantes individuales en cinco países de altos ingresos informó OR para el parto prematuro que oscilaba entre 4.6 y 6.0 en mujeres con parto prematuro espontáneo previo en comparación con mujeres que anteriormente solo habían tenido partos a término⁸⁸. Múltiples partos prematuros espontáneos previos, ningún parto a término previo y un intervalo entre embarazos < 12 meses también se han descrito como factores de riesgo independientes para el parto prematuro recurrente⁸⁹.

La progesterona se ha utilizado durante décadas para la prevención del parto prematuro en mujeres embarazadas asintomáticas de alto riesgo. La primera revisión sistemática de la Base de Datos Cochrane del 2006⁹⁰, pero recién en la actualización de 2013 se abordó específicamente el subgrupo de embarazos únicos con un parto prematuro espontáneo previo⁹¹. Desde entonces, el uso de progesterona en comparación con placebo se ha asociado con la prevención de la mortalidad perinatal y muchas morbilidades a corto y largo plazo, así como con la prolongación del embarazo, y su prescripción ha recibido un amplio respaldo⁹²⁻⁹⁷. Más recientemente, el debate se ha centrado en el tipo y vía de administración de la progesterona. Un ECA de 2022 que comparó la progesterona vaginal con el 17-OHPC intramuscular informó una tendencia hacia una mayor latencia para parto con el primero, pero, si bien hubo una tendencia hacia una reducción del riesgo de parto prematuro en asociación con el uso de progesterona vaginal, la reducción fue <50% en comparación con 17-OHPC⁹⁸. Un metaanálisis posterior que incluyó este ECA también concluyó que la progesterona vaginal era superior al 17-OHPC para prevenir el parto prematuro < 34 semanas, pero reconoció que, aunque un subanálisis sensible para estudios de alta fidelidad mostró la misma tendencia, ya no se demostró valor estadística⁹⁹.

El metaanálisis IPD del EPPIC, que incluyó principalmente a mujeres con PP espontáneo previo o cuello uterino corto, demostró una reducción estadísticamente significativa del 22% en el PP < 34 semanas en mujeres que usaron progesterona vaginal⁶³. Si bien el análisis de subpoblación apoyó estos hallazgos para pacientes con LC < 30 mm, independientemente de los antecedentes obstétricos, lo contrario no fue respaldado: para pacientes con PP

espontáneo previo y LC > 30 mm, no hubo beneficio aparente, pero el IC del 95% fue amplio, exigiendo una mayor investigación⁶³. En 2022, un metaanálisis en red bayesiana que incluyó 61 ECA y 17273 mujeres embarazadas en riesgo de parto prematuro espontáneo debido a antecedentes de parto prematuro espontáneo o LC corto también indicó que la progesterona vaginal debe considerarse la intervención preventiva de elección para esta población⁶⁴. Sin embargo, un metaanálisis más pequeño de tres estudios centrados en mujeres con antecedentes del PP y una LC normal en el embarazo índice no logró mostrar un efecto beneficioso de la progesterona¹⁰⁰, y un metaanálisis posterior de 10 ensayos centrados específicamente en embarazos únicos con antecedentes de parto prematuro espontáneo concluyó que no existe evidencia convincente que respalde el uso de progesterona vaginal para la prevención del parto prematuro.

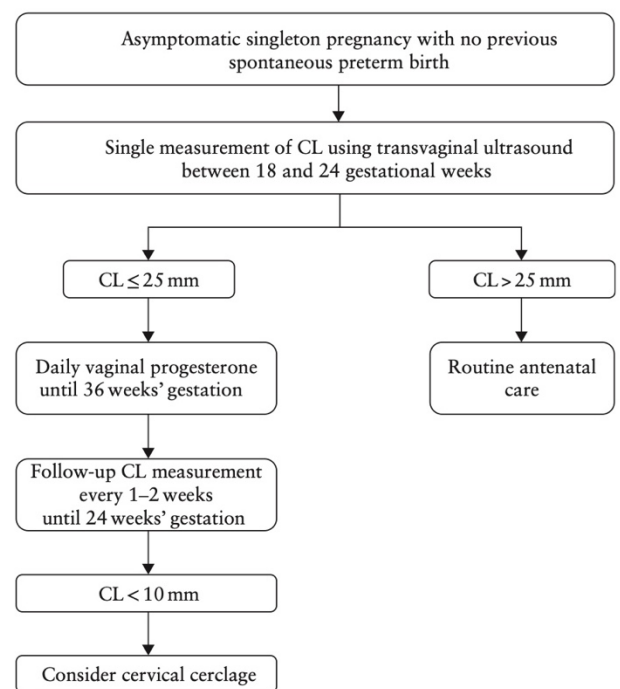


Figura 11 Diagrama de flujo que ilustra el programa universal de detección de longitud cervical (LC) mediante ecografía transvaginal.

Aunque la evaluación primaria demostró una disminución del riesgo de parto prematuro < 37 y < 34 semanas y de ingreso a la UCIN, estos resultados dejaron de ser significativo después de que los análisis de sensibilidad se ajustaran para tener en cuenta los efectos de los estudios pequeños y se restringiera la inclusión de ECA a aquellos con bajo riesgo de sesgo¹⁰¹.

Por lo tanto, la eficacia del uso profiláctico de progesterona vaginal en mujeres embarazadas asintomáticas no seleccionadas con antecedentes de parto prematuro espontáneo o en mujeres con antecedentes, pero la LC normal aún está en debate. El enfoque lógico sería realizar mediciones de la LC de seguimiento (que se analizan a continuación).

Para prevenir el parto prematuro en mujeres embarazadas asintomáticas no seleccionadas con antecedentes de parto prematuro espontáneo, parece razonable considerar el uso de progesterona natural vaginal (gel o pesario, 90-200 mg/día) hasta las 36 semanas, independientemente de la medición de la LC, teniendo en cuenta los siguientes tres puntos. En primer lugar, teniendo en cuenta el conjunto de publicaciones que informan sobre mujeres embarazadas asintomáticas con antecedentes de parto prematuro espontáneo, su uso se asocia con una reducción del parto prematuro y una reducción potencial de las complicaciones neonatales graves y el bajo peso al nacer en un grupo heterogéneo de alto riesgo. En segundo lugar, parece haber un riesgo bajo de eventos adversos asociados con su uso. En tercer lugar, el beneficio para pacientes con un parto prematuro espontáneo previo y LC normal ha sido objeto de debate recientemente, dado que pocos ensayos con bajo riesgo de sesgo han incluido a este grupo de mujeres embarazadas. Aunque los ensayos publicados⁹⁹ estudiaron la eficacia de la suplementación con progesterona a partir de las semanas 16 y 28 de gestación, hubo una tendencia a que el inicio más temprano se asociara con tasas más bajas de parto prematuro recurrente en un estudio de cohorte retrospectivo¹⁰². Alternativamente, se podría prescribir progesterona sólo a pacientes cuyo LC se reduce a ≤ 25 mm, pero no hay consenso sobre las recomendaciones para la frecuencia de la medición de la LC y las indicaciones de cerclaje.

Recomendación

- Aunque la evidencia aún es contradictoria, en mujeres con gestación única y PP espontáneo previo, se debe considerar el tratamiento con progesterona vaginal todas las noches durante 16 a 36 semanas, o vigilancia y tratamiento en aquellas con LC ≤ 25 mm **(PUNTO DE BUENA PRÁCTICA)**.

PP espontáneo previo con insuficiencia cervical

Los indicios históricos que sugieren insuficiencia cervical, como la dilatación cervical avanzada indolora¹⁰³ o la pérdida del embarazo a principios del segundo trimestre con inicio espontáneo del trabajo de parto, son factores de riesgo importantes para la pérdida recurrente del embarazo o el parto prematuro grave (< 28 semanas)¹⁰⁴. La colocación de cerclaje según antecedentes (o profiláctico) entre las 12 y 14 semanas en mujeres con PP previo que sugería insuficiencia cervical se asoció con una reducción significativa en la tasa del PP < 33 semanas en comparación con suspender el procedimiento (13% vs 17% $P = 0.03$) en un ECA multicéntrico¹⁰⁵. Este hallazgo está respaldado por la revisión sistemática de la base de datos Cochrane de 2017 sobre el cerclaje para prevenir el parto prematuro en embarazos únicos, que informó una disminución en el parto prematuro < 37 semanas (con cierta heterogeneidad observada; RR promedio, 0.80; IC del 95 %, 0.69 – 0.95; nueve estudios; 2898 mujeres; $I^2 = 39\%$), < 34 semanas (RR promedio, 0.77; IC del 95%, 0.66 – 0.89; nueve estudios; 2415 mujeres; evidencia de alta calidad) y probablemente < 28 semanas, aunque este resultado fue marginal, con el 95% IC que alcanza la línea de ningún efecto (RR promedio, 0.80; IC del 95 %, 0.64 – 1.00; ocho estudios; 2392 mujeres)¹⁰⁶. Sin embargo, la mayoría de las pacientes con PP espontáneo previo no cumplen con los criterios clínicos de insuficiencia cervical.

PP espontáneo previo con cuello uterino corto

Un metaanálisis de IPD de 2011 mostró que, para mujeres embarazadas con gestación única y parto prematuro espontáneo previo, con LC < 25 mm detectado < 24 semanas, el cerclaje indicado por ecografía disminuye significativamente tanto el parto prematuro < 35 semanas, del 41 % al 28 % (RR, 0.70; IC 95 %, 0.55–0.89) y morbilidad y mortalidad perinatales compuestas, de 24.8% a 15.6% (RR, 0.64; IC 95%, 0.45 – 0.91), en comparación con ningún cerclaje¹⁰⁷. La introducción de progesterona profiláctica ofreció una alternativa al cerclaje, y un metaanálisis de comparación indirecta actualizado¹⁰⁸, así como un análisis de subgrupos de un metaanálisis de DPI¹², concluyeron que la progesterona vaginal y el cerclaje tienen una eficacia similar en la prevención del parto prematuro y la morbilidad y mortalidad perinatal en pacientes con PP espontáneo previo y LC ≤ 25 mm detectado antes de las 24 semanas.

Rol del seguimiento de la longitud cervical después del inicio de medidas preventivas

Los estudios sobre mediciones seriadas de la LC mostraron que el acortamiento cervical se asocia significativamente con el parto prematuro espontáneo, independientemente de la medición inicial de LC^{11,109}. Una vez que se ha tomado la decisión de iniciar progesterona vaginal, es importante una estrategia de seguimiento, tanto para pacientes con alto riesgo de parto prematuro espontáneo recurrente como para aquellas sin antecedentes obstétricos que sugieran insuficiencia cervical. Se ha demostrado que una política de detección ecográfica de la LC y cerclaje indicado por ecografía en comparación con el cerclaje indicado por antecedentes es igualmente eficaz y produce resultados comparables en el embarazo^{107,110}. El seguimiento ecográfico puede prevenir el cerclaje en el 58% de los casos cuando las mediciones de la LC se mantienen estables, previniendo así posibles complicaciones quirúrgicas¹¹⁰. El cerclaje indicado por ecografía puede proporcionar una red de seguridad para las mujeres con una LC acortado a pesar de estar tomando progesterona. De hecho, un estudio de cohorte retrospectivo indicó que, en pacientes que usaban progesterona vaginal con acortamiento progresivo de la LC a < 10 mm, la colocación de un cerclaje reducía la tasa de parto prematuro espontáneo en < 37 , < 35 , < 32 , < 28 y < 24 semanas, con una reducción en la tasa del 48% para PP < 37 semanas y del 70% para PP < 24 semanas, duplicó la latencia del embarazo y disminuyó la tasa general de resultados perinatales adversos, en comparación con la progesterona vaginal sola⁶⁶. Por lo tanto, se recomiendan mediciones seriadas de la LC para pacientes que toman progesterona con PP espontáneo previo, comenzando desde principios del segundo trimestre (14 a 16 semanas) y continuando hasta las 24 semanas, como el cerclaje no se realiza después de esta edad gestacional. Según dos estudios prospectivos, la detección TVS en el primer trimestre no es confiable incluso para pacientes de alto riesgo, ya que la LC rara vez es corta en esta edad gestacional^{40,111}. Durante el período de vigilancia de la LC por TVS, las mediciones deben repetirse cada 2 semanas si la medición de la LC permanece ≥ 30 mm y, potencialmente, semanalmente cuando la medición de la LC es de 26 a 29 mm. Para pacientes con una LC ≤ 25 mm antes de las 24 semanas, se deben discutir los riesgos y beneficios del cerclaje cervical y se puede

recomendar el cerclaje¹⁰⁷. En la Figura 12 se presenta un protocolo de monitoreo sugerido con mediciones seriales TVS LC. Ha habido descripciones de los parámetros de medición TVS para predecir el PP después de la colocación de un cerclaje, como LC¹¹², ubicación del punto dentro del cuello uterino, curvatura del canal cervical, y presencia de funneling o restos amnióticos¹¹³; sin embargo, no se ha demostrado que una evaluación adicional TVS sea beneficiosa, ya que no se ha demostrado que ninguna terapia adicional cambie el resultado¹¹⁴.

Recomendaciones

- En mujeres con gestación única y PP espontáneo previo, se debe considerar la detección de LC TVS cada 2 semanas entre las semanas 14–16 y 24 si el LC es ≥ 30 mm. Si TVS LC es de 26 – 29 mm, la LC TVS podría repetirse semanalmente (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).
- En mujeres con gestación única y parto prematuro espontáneo previo que están tomando progesterona y tienen LC vaginal ≤ 25 mm en el cribado de LC antes de las 24 semanas, se puede recomendar cerclaje indicado por ecografía (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: A**).
- Se deben considerar mediciones de LC de seguimiento después del inicio de la progesterona, ya que las mujeres con cuello uterino acortado a pesar del tratamiento con progesterona pueden beneficiarse del cerclaje cervical (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: C**).
- Falta evidencia sobre el seguimiento de LC después de la colocación de cerclaje, por lo que esta práctica no se puede recomendar en este momento (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).

Rol del pesario cervical en mujeres con parto prematuro espontáneo previo y cuello uterino corto

Según una revisión sistemática y un metaanálisis de 2020, la evidencia actual no respalda el uso del pesario cervical para prevenir el parto prematuro en mujeres con gestación única y TVS LC ≤ 25 mm antes de las 24 semanas, independientemente de los antecedentes obstétricos previos ($P = 0.24$), concomitantes, uso de progesterona vaginal ($P = 0.70$) o gravedad del acortamiento del LC ($P = 0.68$)⁷².

Factores de riesgo adicionales no modificables asociados con el parto prematuro espontáneo

Las mujeres con cirugía cervical previa, como procedimientos de escisión electroquirúrgica con asa

(LEEP) y conización con bisturí frío, tienen un mayor riesgo de sufrir parto prematuro. Una profundidad de resección cervical superior a 10 – 12 mm se asocia con un mayor riesgo de PP¹¹⁵. No obstante, otros factores de riesgo subyacentes además del procedimiento en sí pueden estar presentes en mujeres con displasia cervical y podrían actuar como factores de confusión^{115–117}. El cerclaje profiláctico no logró reducir el riesgo de parto prematuro en mujeres después de una cirugía de escisión¹¹⁸. El papel de la monitorización seriada de LC en el segundo trimestre mediante TVS también es cuestionable, ya que no hay diferencias significativas en la proporción de mujeres con LC \leq 25 mm antes de las 24 semanas se observó al comparar mujeres sometidas a conización/LEEP con un grupo de control¹¹⁹. En consecuencia, parece razonable tratar a las mujeres embarazadas con antecedentes de conización/LEEP de manera similar a aquellas sin dichos antecedentes, es decir, con un examen TVS LC en el segundo trimestre o prescribiendo progesterona y realizando mediciones TVS LC en serie en caso de antecedentes del PP.

Las mujeres con una anomalía uterina congénita, fibromas o una condición médica preexistente que podría afectar la estructura conectiva cervical tienen un mayor riesgo de parto prematuro espontáneo, particularmente las mujeres con útero unicorno o útero didelfo, estos se relacionan más con un parto prematuro tardío que temprano^{120–122}. Sin embargo, la detección de cuello uterino corto mediante vigilancia TVS LC en el segundo trimestre solo predice moderadamente el parto prematuro a las 24 semanas en pacientes con útero septado¹²⁰. Por lo tanto, este grupo de mujeres también debería beneficiarse de las mismas estrategias predictivas y preventivas que las mujeres embarazadas con antecedentes de conización/LEEP.

Los datos de observación se han asociado con una cesárea previa a término con dilatación cervical completa con una tasa 3 veces mayor de aborto espontáneo tardío recurrente posterior o PP¹²³. Una posible explicación es el daño estructural al cuello uterino o a la vagina superior por la incisión uterina, incorporada al segmento inferior en la segunda etapa del parto. Aunque la monitorización seriada del LC en el segundo trimestre mediante TVS en pacientes con cesárea previa a término con dilatación cervical completa parecería razonable, el cerclaje TVS tanto por

anamnesis como por ultrasonido fue menos eficaz para prevenir el parto prematuro en el subgrupo de pacientes que tuvieron una cesárea previa posterior PP¹²⁴ espontáneo. El ECA en curso sobre “Cerclaje después de una cesárea con dilatación total” (CRAFT) está investigando opciones diagnósticas y terapéuticas para el tratamiento óptimo de este grupo de mujeres¹²⁵.

Rol de las clínicas prenatales especializadas para mujeres embarazadas con alto riesgo de parto prematuro espontáneo

Aunque se han recomendado clínicas prenatales dedicadas a mujeres embarazadas con factores de riesgo de parto prematuro como una intervención para mejorar los resultados para estas mujeres y sus bebés, dos revisiones sistemáticas no lograron mostrar la eficacia de estas clínicas para reducir la tasa de PP^{126,127}. Este fracaso probablemente se debió a: (i) el número limitado de estudios sobre este tema, (ii) cambios recientes en la práctica que no fueron evaluados suficientemente en publicaciones anteriores y (iii) diferencias en los criterios de referencia, tipos de investigación realizados, preventivos/ intervenciones terapéuticas ofrecidas y el momento y la frecuencia de la revisión entre diferentes entornos. El hecho de que las clínicas prenatales especializadas generalmente se acepten como parte de la atención en muchos entornos hace que sea poco probable que se realicen más ECA en el futuro¹²⁸. Por lo tanto, la implementación de programas de prevención del PP basados en estrategias actuales basadas en evidencia y la coherencia global en la práctica son indispensables para evaluar el desempeño de los servicios prenatales especializados.

ULTRASONIDO EN EL MANEJO DEL EMBARAZO ÚNICO CON SÍNTOMAS DE TRABAJO DE PARTO PREMATURO

Una proporción significativa del PP espontáneos están precedidos por TPP¹²⁹. Las mujeres con embarazo único que presentan síntomas de TPP, una condición también conocida como amenaza de parto prematuro, se ven con frecuencia en la práctica clínica y representan > 15% de los casos que asisten a las unidades de triaje obstétrico de hospitales terciarios¹³⁰. La definición de TPP es problemática y generalmente toma en consideración exámenes digitales cervicales seriados para evaluar la dilatación y el borramiento, y el registro manual o tocográfico de las contracciones uterinas.

Además, en 25 a 45% de las pacientes con amenaza de TPP y dilatación cervical mínima, hay resolución espontánea¹³¹ y el 76% de estas pacientes dan a luz a término¹³⁰. Esta discrepancia tiene un impacto obvio en las decisiones de manejo, el costo del tratamiento y, en última instancia, el resultado del embarazo. Por lo tanto, en los últimos años, la evaluación ecográfica del LC y los marcadores bioquímicos en el lugar de atención se han evaluado como herramientas para ayudar a predecir qué pacientes sintomáticas tienen un mayor riesgo de parto prematuro y racionalizar su atención.

Varios estudios observacionales han analizado el rendimiento de la medición TVS LC en la predicción del parto prematuro en embarazos únicos sintomáticos¹³²⁻¹³⁴. Un estudio, que abarcó más de 1.000 embarazos únicos con amenaza de TPP y dilatación cervical < 3 cm, informó que la medición TVS LC se asoció de forma independiente con el riesgo del PP tanto en pacientes con cuello uterino cerrado como en aquellas con cuello uterino dilatado¹³³.

Un metaanálisis de IPD publicado en 2017 investigó el impacto del conocimiento de la LC medido en una ecografía TVS en la prevención del parto prematuro en 287 embarazos únicos sintomáticos. Las mujeres asignadas al azar al grupo con LC conocido tuvieron una reducción significativa del 36 % en la tasa de parto prematuro < 37 semanas (22.1 % vs 34.5 %; RR, 0.64; IC 95 %, 0.44–0.94) y una mayor latencia hasta el parto de aproximadamente 4.5 días (IC 95%, 1.18–9.98 días) en comparación con el grupo control¹⁵. Una revisión Cochrane, dos años después, que abordó el efecto de conocer la LC por ecografía TVS en la prevención del parto prematuro en 242 pacientes sintomáticas de feto único, no pudo confirmar un efecto claro en la reducción del parto < 37 semanas (RR, 0.59; IC del 95 %, 0.26 – 1.32), pero informó que la evidencia limitada sugiere que el uso de la LC para informar el manejo de estas mujeres parece prolongar el embarazo en aproximadamente 4 días, en comparación con mujeres con LC desconocido¹²⁹.

Límite de longitud cervical para la toma de decisiones clínicas en mujeres sintomáticas

Aunque la medición de LC parece ayudar a racionalizar la atención de TPP, en todos los estudios se han utilizado diferentes puntos de corte y protocolos para el manejo. Las opciones de manejo pueden implicar una decisión entre el alta hospitalaria o el ingreso, y el

uso de antibióticos para la colonización por estreptococos del grupo B, corticosteroides prenatales, tocólisis y neuroprotección con sulfato de magnesio, pero estos están fuera del alcance de esta Guía.

Ness et al.¹³⁵ utilizaron puntos de corte de LC TVS de < 20 mm para el tratamiento y > 30 mm para agregar fibronectina fetal (FNF) como herramienta de soporte en casos con LC entre 20 y 29 mm. Alfirevic et al.¹³⁶ utilizaron un punto de corte de 15 mm para guiar la decisión entre manejo activo y conservador, mientras que Palacio et al.¹³⁷ optaron por utilizar LC ≥ 25 mm como límite por encima del cual una paciente podría ser dada de alta de forma segura. Un metaanálisis de 25 estudios¹³⁸ informó que, para el nacimiento dentro de los 7 días posteriores a la presentación, utilizando puntos de corte de LC TVS de < 15 mm vs < 20 mm, la sensibilidad fue del 59.9 % (IC del 95 %, 52.7 – 66.8 %) vs 75.4 % (IC del 95 %, 66.6 – 82.9 %), la especificidad fue del 90.5 % (IC del 95 %, 89.0 – 91.9%) vs 79.6% (IC del 95%, 77.1 – 81.9%), el índice de probabilidad positivo (LR) fue de 5.71 (IC del 95%, 3.77 – 8.65) vs 3.74 (IC del 95%, 2.77 – 5.05) y el LR negativo fue 0.51 (IC 95 %, 0.33–0.80) vs 0.33 (IC 95 %, 0.15–0.73).

En contraste con la política de límite fijo comúnmente utilizada, un análisis retrospectivo de 1077 mujeres que presentaron TPP propuso que el límite óptimo de LC para el propósito de la toma de decisiones clínicas debería ajustarse a la edad gestacional en el momento de la presentación¹³⁹. Según este estudio, los umbrales óptimos para maximizar el valor predictivo negativo (VPN) para el parto dentro de los 14 días serían 36 mm para las mujeres que se presentan entre las 32+0 y 33+6 semanas, 32.5 mm para las que se presentan entre las 30 + 0 y 31 + 6 semanas, 24 mm para las que se presentan a las 27 +0 a 29+6 semanas y 20.5 mm para aquellas que se presentan a las 24 + 0 a 26 + 6 semanas¹³⁹.

Por lo tanto, aunque la heterogeneidad entre los estudios dificulta lograr un consenso con respecto a los puntos de corte de LC para el tratamiento de mujeres sintomáticas, se pueden usar valores fijos de <15 mm o <20 mm y ≥30 mm como predictores de un riesgo mayor o menor de parto prematuro dentro de los 7 días, respectivamente.

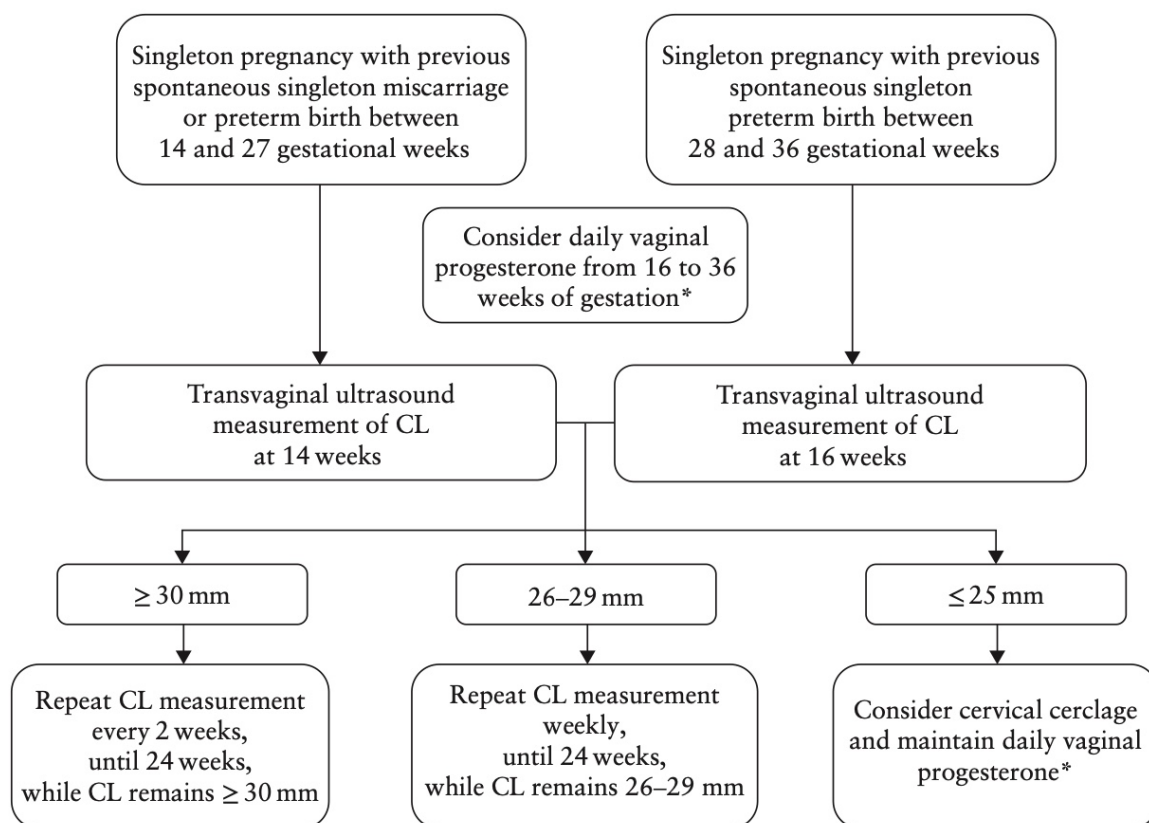


Figura 12 Programa de detección de longitud cervical (LC) por ultrasonido transvaginal para embarazo único con aborto espontáneo previo de feto único en el segundo trimestre o parto prematuro. *Alternativamente, se podría prescribir progesterona sólo a pacientes cuyo LC se había reducido a ≤ 25 mm en el momento de la vigilancia, pero hay menos consenso con respecto a las recomendaciones para la frecuencia de las exploraciones del LC y la indicación de cerclaje.

Marcadores bioquímicos en el lugar de atención en el tratamiento de mujeres sintomáticas

También se han propuesto marcadores bioquímicos en el lugar de atención para la predicción del parto prematuro en pacientes sintomáticas, de forma aislada o, más comúnmente, combinados con la medición de LC. FNF es la prueba mejor estudiada. Es una glicoproteína de la matriz extracelular que se encuentra en la decidua y las membranas amnióticas. La detección cualitativa de FNF en los tejidos cervicales o vaginales en concentraciones > 50 ng/ml después de 22 semanas se ha asociado con mayores tasas de TPP¹⁴⁰ espontáneo. Más recientemente, se desarrolló una prueba cuantitativa de FNF y, aunque agrega la información de un riesgo progresivamente mayor de parto prematuro < 7 días en todo el rango de riesgo de referencia en comparación con la prueba cualitativa, no parece mejorar la eficacia predictiva de FNF asociada con la medición de LC^{141, 142}. Revisiones sistemáticas y análisis de rentabilidad^{143,144} recientes, así como un estudio de implementación clínica¹⁴⁵, no lograron demostrar un beneficio del uso de FNF en comparación

con la atención habitual en la predicción del parto prematuro. Un ECA que evaluó el uso de La FNF asociada con la medición de LC no logró mostrar una mejora en los valores predictivos del PP en pacientes con LC < 20 mm¹³⁵. Además, existen limitaciones conocidas para su uso clínico, ya que su desempeño es subóptimo después de la manipulación del cuello uterino mediante examen digital, después de las relaciones sexuales y en presencia de líquido amniótico, sangre, lubricantes, jabones y desinfectantes¹⁴¹. Se han evaluado dos marcadores bioquímicos adicionales en el lugar de atención para la predicción del parto prematuro en pacientes únicos sintomáticos: la proteína-1 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina fosforilada (pHIGFBP-1) y la alfa microglobulina placentaria-1 (PAMG-1). Un estudio prospectivo multicéntrico de 403 pacientes concluyó que ambas pruebas tienen una sensibilidad comparable para predecir el parto prematuro espontáneo dentro de los 7 días en mujeres sintomáticas de TPP, pero PAMG-1 fue significativamente más específica¹⁴⁶. Además, para las pacientes con un LC entre 15 y 30 mm, PAMG-1 también tuvo un valor predictivo positivo (VPP) y una

especificidad más altos en comparación con pHIGFBP-1¹⁴⁶. Una revisión sistemática y un metaanálisis que comparó la precisión de PAMG-1, FNF y pHIGFBP-1 para predecir el parto prematuro espontáneo dentro de los 7 días posteriores a la prueba en mujeres sintomáticas concluyó que el VPP de PAMG-1 fue significativamente mayor que el de las otras dos pruebas, sin diferencias en las otras medidas de precisión diagnóstica¹⁴⁷.

Aún no existe evidencia definitiva de alta calidad que respalde el uso de pruebas bioquímicas en el lugar de atención, principalmente FNF, además de la medición TVS de la LC. Sin embargo, algunas sociedades médicas validan esta estrategia. En 2019, el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) "Revisión general del parto y el nacimiento prematuros" respalda el uso de la medición de la LC mediante ecografía TVS, realizada por profesionales capacitados y experimentados, para mujeres con sospecha de TPP en > 30 semanas de gestación⁹⁴. Según esta guía, se debe utilizar un límite de LC de 15 mm para aconsejar a las pacientes sobre el manejo activo versus expectante, y se debe usar FNF con un límite de <50 mg/dL como alternativa cuando la medición TVS no está disponible o no es aceptada. La guía de la Sociedad de Medicina Materno-Fetal también reconoce el valor de una prueba FNF negativa como complemento a la medición de LC en la "zona gris" para pacientes sintomáticos, es decir, LC entre 20 y 30 mm¹⁹.

Basado en el hecho de que más del 50% de las pacientes sintomáticas presentan una LC TVS > 30 mm y que su tasa de parto dentro de los 7 días es inferior al 2%, la ecografía puede brindar tranquilidad para dar de alta a estas pacientes, con instrucciones para regresar en caso de empeoramiento de los síntomas^{135,148}. Por el contrario, en los ECA se informa que el valor de corte para definir el manejo activo está entre 15 y 20 mm, y la adición de pruebas bioquímicas en el lugar de atención no parece mejorar el desempeño de la medición de LC^{135,148}. En consecuencia, se podría considerar el uso de marcadores bioquímicos para pacientes sintomáticas seleccionadas con una LC entre 15 o 20 mm y 29 mm, si están disponibles. Es importante enfatizar que la recolección del hisopo debe realizarse antes del examen digital o ecográfico, para garantizar un abordaje selectivo basado en

ultrasonido y el mejor desempeño de la prueba (Figura 13).

Recomendaciones

- En mujeres con gestación única y amenaza de trabajo parto prematuro entre las semanas 22+0 y 33+6, se recomienda la medición TVS LC para evaluar el riesgo de parto prematuro (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: C**).
- Si la LC TVS es ≥ 30 mm, la mujer generalmente puede ser dada de alta con precauciones (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: C**).
- Si la LC TVS es <15 mm o <20 mm, se puede considerar el ingreso, la administración de esteroides para la madurez fetal y la tocólisis (si es necesario), de acuerdo con los protocolos locales (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).
- Si la LC TVS está entre 15 o 20 mm y 29 mm, se puede considerar una prueba de laboratorio para clasificación, si está disponible. Las decisiones de manejo deben basarse en estas pruebas de laboratorio de la siguiente manera: si el resultado es positivo, manejar como para LC < 15 mm o < 20 mm; si el resultado es negativo, manejar como para LC ≥ 30 mm (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).

ULTRASONIDO EN EL MANEJO DEL EMBARAZO MÚLTIPLE

Cribado de parto prematuro espontáneo en embarazo múltiple asintomático de parto prematuro

La detección del parto prematuro en embarazos gemelares se abordó en las Guías de práctica de ISUOG de 2016 sobre el papel de la ecografía en el embarazo gemelar¹⁴⁹, y sus recomendaciones siguen siendo efectivas. El embarazo múltiple es un factor de riesgo conocido para el parto prematuro. La mayoría de los embarazos múltiples dan a luz prematuramente y cuanto mayor es el número de fetos, menor es la edad gestacional esperada al momento del parto, lo que conduce a una mayor morbilidad y mortalidad¹⁵⁰. Las tasas aproximadas de parto prematuro < 34 semanas en EE. UU. en 2018 fueron del 2 % para bebés únicos, del 20 % para gemelos, del 63 % para trillizos y del 83 % para cuatrillizos¹⁵⁰. Estas tasas también dependen de la corionicidad; la tasa global de partos < 37 semanas

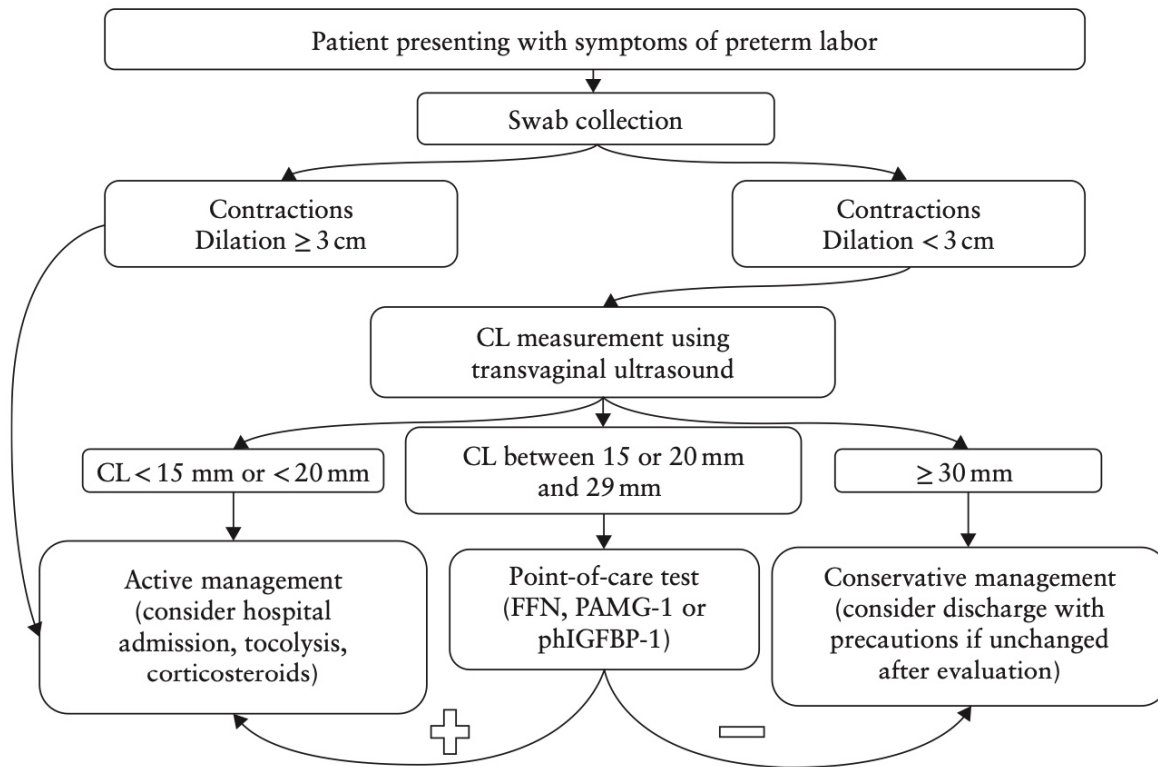


Figura 13 Diagrama de flujo de decisión para el uso de ultrasonido transvaginal para medir la longitud cervical (CL) y una prueba de laboratorio para predecir el parto prematuro en pacientes que presentan síntomas de trabajo de parto prematuro. FFN, fibronectina fetal; PAMG-1, alfa microglobulina-1 placentaria; phiGFBP-1, proteína 1 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina.

para el embarazo gemelar monocoriónico monoamniótico es del 100%, la del embarazo gemelar monocoriónico diamniótico es del 88.5% y la del embarazo gemelar dicoriónico diamniótico es del 48.6%, y las tasas correspondientes para PP < 32 semanas respectivamente¹⁵¹.

Rol del cribado de la longitud cervical en el embarazo gemelar asintomático

Al igual que con el embarazo único, la medición TVS de LC se ha estudiado como una herramienta de detección del parto prematuro en el embarazo gemelar. Desde los estudios poblacionales iniciales, se sabe que la distribución de LC en gemelos está sesgada hacia longitudes más cortas. Si bien la mediana de LC es de 38 mm, similar a la del embarazo único, el 11 % de los embarazos gemelares tiene LC <25 mm y el 4 % tiene LC <15 mm¹⁵². Además, a diferencia de los embarazos únicos, el LC no se ve afectado por la demografía, la historia o la corionicidad materna¹⁵². Desde las observaciones iniciales, múltiples estudios han demostrado que un cuello uterino corto en mujeres asintomáticas con embarazos múltiples es un factor de

riesgo de parto prematuro¹⁵²⁻¹⁵⁷. Un metaanálisis de embarazos gemelares asintomáticos de 2010 informó que un LC <25 mm entre las 20 y 24 semanas se asoció con un riesgo del 25 % de parto prematuro <28 semanas, mientras que un LC <20 mm se asoció con un riesgo del 42 % de parto prematuro <32 semanas y 62 % para PP < 34 semanas¹⁵⁵.

Límite de longitud cervical en embarazo gemelar asintomático

En términos pragmáticos, la mayoría de las publicaciones tienden a utilizar el límite fijo empírico de 25 mm entre las 18 y 24 semanas de gestación. Sin embargo, un metaanálisis de IPD publicado en 2016 destacó aún más la importancia del momento de la detección. Por ejemplo, si el objetivo es PP <28 semanas, el cribado debe comenzar antes de las 18 semanas, independientemente de la LC utilizada. Para el PP entre las semanas 28 y 32, cuanto antes se realice la detección, menor será el límite de la LC para garantizar una mejor predicción. En la ventana gestacional común de 20 a 22 semanas, el punto de corte óptimo para el parto prematuro entre las semanas 28 y 32 es ~15 mm, y el del parto prematuro entre las semanas 32 y 36 es ~35 mm¹⁵⁷.

Recomendación

- La medición de la LC es el método preferido para detectar PP en gemelos; 25 mm es un límite pragmático entre las 18 y 24 semanas de gestación (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).

Prevención del parto prematuro espontáneo en embarazo múltiple asintomático

Una revisión sistemática de la base de datos Cochrane de 2017 que evaluó el reposo en cama estricto, o parcial, en el hospital o en el domicilio durante embarazos múltiples no informó ningún beneficio con respecto a los riesgos de parto prematuro < 37 o < 34 semanas, mortalidad perinatal o bajo peso al nacer¹⁵⁸. De manera similar, una revisión Cochrane que abordó el uso de betamiméticos orales profilácticos versus placebo para reducir el parto prematuro en mujeres con un embarazo gemelar no logró demostrar evidencia que respalde su uso¹⁵⁹.

Rol de la progesterona en la prevención del parto prematuro espontáneo en el embarazo gemelar

Dado que el embarazo múltiple es el factor de riesgo más importante para el parto prematuro, varios estudios han probado la administración profiláctica de progesterona en todos los embarazos gemelares (gemelos no seleccionados). Desde el principio se hizo evidente que dicha estrategia no sólo no logra reducir la tasa de prematuridad, sino que también podría aumentar el riesgo de algunas complicaciones fetales, incluida la muerte perinatal (OR, 1.55; IC 95%, 1.01–2.37)¹⁶⁰. Sin embargo, un metaanálisis de DPI de 2015 indicó que la progesterona vaginal puede mejorar el resultado prenatal para el subgrupo de embarazos gemelares con cuello uterino corto¹⁶¹, y lo mismo sugirió otro metaanálisis de DPI publicado en 2017 (303 mujeres, 606 fetos), que informaron tasas reducidas de parto prematuro < 30 a < 35 semanas y de mortalidad y morbilidad neonatal¹⁶². Sin embargo, un solo estudio¹⁶³ representó el 74% de la muestra total, y la reducción del parto prematuro < 33 semanas y de la muerte neonatal dejó de ser significativa cuando se tuvo en cuenta el parámetro de calidad del ensayo. Una revisión sistemática de la base de datos Cochrane de 2019 trasladó este estudio a la categoría "en espera de clasificación" y concluyó que ni la administración intramuscular ni vaginal de progesterona en embarazos múltiples parece ser adecuada o asociado con una reducción del parto prematuro o un mejor resultado

neonatal¹⁶⁴. Este estudio¹⁶³ fue posteriormente retractado.

Una de las razones postuladas del fracaso de la progesterona para prevenir el parto prematuro en gemelos fue que la dosis habitual de 200 mg/día podría ser inadecuada para embarazos múltiples. Por lo tanto, el ensayo multicéntrico 'Early vaginal progesterone for the prevention of spontaneous preterm birth in Twins' (EVENTS) probó la hipótesis de que una dosis más alta de progesterona vaginal (600 mg por día) iniciada antes (entre 11 y 14 semanas) en embarazos múltiples no seleccionados reduce la incidencia del PP < 34 semanas. Nuevamente, no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento y placebo¹⁶⁵. Un análisis *post-hoc* sugirió que la progesterona podría reducir el riesgo de parto prematuro <32 semanas en pacientes con LC <30 mm, pero de hecho podría aumentar el riesgo en aquellas con LC ≥ 30 mm¹⁶⁵.

Los resultados del metaanálisis del EPPPIC IPD no demostraron evidencia que respalde el uso de progesterona vaginal o 17-OHPC en embarazos múltiples no seleccionados⁶³. Además, el 17-OHPC aumentó el riesgo de ruptura prematura de membranas en comparación con los controles y la muestra no tuvo suficiente potencia para abordar la cuestión de la eficacia de la progesterona en la prevención del parto prematuro en el subgrupo con cuello uterino corto.

En 2022, un metaanálisis actualizado de IPD, que excluyó datos del estudio retractado antes mencionado¹⁶³ e incluyó información del ensayo EVENTS, mostró que la progesterona vaginal redujo significativamente el parto prematuro < 33 semanas en embarazos gemelares con una LC en el segundo trimestre ≤ 25 mm (RR, 0.60; IC del 95 %, 0.38 – 0.95), pero el tamaño de la muestra se limitó a 95 participantes. La morbilidad y mortalidad neonatal compuestas también se redujeron significativamente¹⁶⁶. Estos hallazgos deben confirmarse mediante un ECA con el poder estadístico adecuado.

Recomendaciones

- No se recomienda el uso profiláctico de progesterona para la prevención del parto prematuro en embarazos gemelares no seleccionados (**Grado de recomendación: A**).

- Se puede considerar el uso profiláctico de progesterona vaginal en embarazos gemelares con LC \leq 25 mm (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: C**).

Rol del cerclaje cervical en el embarazo múltiple

Aunque el uso de cerclaje puede ser beneficioso en procedimientos electivos o indicados por ecografía en embarazos únicos, no existe evidencia adecuada que respalde la indicación de este procedimiento quirúrgico para reducir el parto prematuro en gemelos. Aunque estudios con tamaños de muestra pequeños han demostrado que lo indicado por ecografía¹⁶⁷, por anamnesis¹⁶⁸ o el cerclaje de emergencia¹⁶⁹ podría potencialmente reducir la tasa de parto prematuro o aumentar la latencia, dos metaanálisis de DPI informaron lo contrario^{170,171}. El primero, que evaluó el uso de cerclaje en embarazos gemelares no seleccionados, mostró un mayor riesgo de parto prematuro (RR, 2.15; IC 95 %, 1.15 – 4.01) y un aumento no significativo de la mortalidad perinatal¹⁷⁰, mientras que el segundo evaluó el cerclaje en pacientes con LC < 25 mm antes de las 24 semanas y no informó ninguna reducción en las tasas de parto prematuro de <37 a <28 semanas ni ninguna mejora en los resultados secundarios¹⁷¹. Según estos datos de Nivel I, en general no se recomienda el cerclaje en embarazos gemelares. Es de destacar que un ECA reciente que investiga la eficacia de una combinación de cerclaje indicado mediante examen físico (Figura 10), indometacina y antibióticos, en un grupo de embarazos gemelares asintomáticos con dilatación cervical de entre 1 y 4 cm antes de las 24 semanas, se interrumpió prematuramente debido a la disminución significativa del PP en todas las edades gestacionales, una disminución del 50% en el PP <28 semanas y una reducción del 78% en la mortalidad perinatal¹⁷².

Recomendaciones

- No se recomienda el cerclaje según los antecedentes en embarazos gemelares no seleccionados (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: C**).
- Se puede considerar una estrategia combinada de cerclaje, antibióticos y tocolíticos indicados por examen físico en embarazos gemelares asintomáticos con cuello uterino dilatado antes de las 24 semanas (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: C**).

Rol del pesario cervical en el embarazo múltiple

El estado actual del pesario cervical para la prevención del parto prematuro en embarazos múltiples es similar al de embarazos únicos. Los dos ensayos más grandes que probaron el uso del pesario en gemelos no seleccionados, incluidos 1180 pacientes¹⁷³ y 808 pacientes¹⁷⁴, no mostraron ninguna reducción en PP <34 o <32 semanas asociado con pesario versus manejo expectante. La evidencia es contradictoria para embarazo múltiple con cuello uterino corto. Dos ensayos mostraron beneficios del uso de pesarios para LC < 38 mm¹⁷⁴ y LC < 25 mm¹⁷⁵, mientras que otros no informaron diferencias en las tasas del PP para LC < 25 mm¹⁷³, LC < 30 mm¹⁷⁶ y LC \leq 35 mm¹⁷⁷. Un metaanálisis de 2020 que evaluó el efecto del pesario cervical sobre las tasas de parto prematuro <34 semanas y la mejora del resultado neonatal en mujeres asintomáticas, concluyó que la evidencia actual no respalda su uso ni en embarazos gemelares no seleccionados ni en gestaciones únicas o gemelares con cuello uterino corto (ya sea < 38 mm o \leq 25 mm)⁷². De manera similar, un metaanálisis que incluye datos del ECA 'Estudio para la prevención del trabajo de parto prematuro en gemelos 2' (STOPPIT-2) no logró mostrar la reducción objetivo del 40% en el parto prematuro < 34 semanas para embarazos gemelares con LC \leq 35 mm tratados con pesario cervical Arabin¹⁷⁷.

Recomendaciones

- No se recomienda el uso profiláctico del pesario cervical en embarazos gemelares no seleccionados (**GRADO DE RECOMENDACIÓN: B**).
- Existen datos contradictorios sobre la eficacia del pesario cervical en embarazos múltiples con cuello uterino corto; por lo tanto, no se recomienda su uso clínico en estos embarazos (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).

Embarazo múltiple sintomático de parto prematuro

El papel de la ecografía y las pruebas de laboratorio en la predicción del parto prematuro en embarazos gemelares en mujeres sintomáticas del TPP es menos claro. Un estudio observacional de 218 embarazos gemelares que presentaban amenaza de TPP¹⁷⁸ mostró que el rendimiento de la medición de LC para predecir el parto prematuro era similar al de los embarazos únicos. Sin embargo, los autores concluyeron que el umbral óptimo para el tratamiento activo en gemelos sería mayor que el de los fetos únicos, afirmando que

se debe utilizar un límite de 28 a 30 mm para lograr un VPN del 95%; esto aumentaría el número de pacientes que requieren intervención adicional¹⁷⁸. La revisión sistemática de la base de datos Cochrane de 2019 que investigó el conocimiento versus la falta de conocimiento sobre LC medida por ecografía TVS en pacientes con TPP no incluyó ningún ensayo que involucrara embarazo gemelar¹²⁹.

Recomendación

- No hay evidencia suficiente para respaldar el beneficio de la medición de LC en mujeres sintomáticas con embarazo gemelar y TPP, ni para sugerir puntos de corte óptimos para guiar el manejo clínico (**PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**).

AVANCES RECIENTES Y NUEVAS PERSPECTIVAS

En tiempos de avances tecnológicos y disponibilidad generalizada de contenidos en Internet y aplicaciones móviles, se han desarrollado y validado algoritmos para garantizar una atención y un tratamiento personalizados. Calculadoras para la predicción del parto prematuro basada en factores de riesgo maternos y la medición de LC entre 20 + 0 y 24 + 6 semanas se puede encontrar en el sitio web de The Fetal Medicine Foundation¹⁷⁹. Para una tasa de detección positiva del 10 %, este modelo tenía sensibilidades del 80.6 % para predecir el PP espontáneo < 28 semanas, el 58.5 % para el PP entre las 28 y 30 semanas, el 53.0 % para el PP entre las 31 y 33 semanas y el 28.6 % para el PP a las 34 – 36 semanas¹⁸⁰. Los algoritmos diseñados para la aplicación QUIPPTM v.2 para mujeres asintomáticas de alto riesgo proporcionan un riesgo personalizado de parto prematuro basado en LC, FNF cuantitativa o ambas pruebas combinadas, teniendo en cuenta los factores de riesgo maternos¹⁸¹. Un estudio prospectivo de desarrollo y validación demostró una alta precisión para la predicción del PP < 30, < 34 y < 37 semanas de gestación y dentro de 1, 2 y 4 semanas de la prueba (las áreas bajo la curva de características operativas del receptor (AUC) oscilaron entre 0.68 a 0.90)¹⁸². De manera similar, los algoritmos de la aplicación QUIPP v.2 desarrollados y validados para la predicción del PP en mujeres con síntomas de amenaza de TPP demostraron una buena precisión, con AUC de 0.96 para PP < 30 semanas, 0.85 para PP < 34 semanas, 0.77

para PP < 37 semanas, 0.91 para PP < 1 semana desde la prueba y 0.92 para PP < 2 semanas desde la prueba¹⁸³. Es de destacar que ha habido cierta discusión sobre los umbrales de riesgo para el parto prematuro espontáneo que se utilizarán para la evaluación de riesgos individualizada/toma de decisiones compartida en mujeres con un parto prematuro previo y la aplicabilidad de la aplicación QUIPP para muestras pequeñas de centros terciarios¹⁸⁴–¹⁸⁶, que debería estimular más estudios que aborden el desempeño de esta herramienta. El RCT multicéntrico de grupo 'Evaluación de la aplicación QUIPP para triaje y transferencia' (EQUIPTT) estudió el uso de la aplicación QUIPP para clasificar a mujeres con síntomas de TPP vs el manejo convencional de la unidad¹⁸⁷. Para un riesgo límite de parto de > 5 % en 7 días, aunque el AUC fue de 0.9 (IC del 95 %: 0.85 – 0.95) y no hubo problemas de seguridad, no hubo éxito en reducir los ingresos y traslados innecesarios; esto puede haber estado relacionado con el incumplimiento por parte de los proveedores de atención médica de las guías nacionales para la gestión de TPP y el uso de aplicaciones¹⁸⁷. Gudicha et al.¹⁸⁸ desarrollaron un estándar de LC personalizado y una calculadora de percentiles para una evaluación personalizada de LC que se ajustaba a la edad gestacional y la paridad, el peso y la altura de la madre. Esto dio como resultado un mejor reconocimiento de las mujeres asintomáticas en riesgo de parto prematuro espontáneo y mejoró la identificación de pacientes que tendrían un parto prematuro entre aquellas que mostraban signos de TPP.

Otro avance que se ha explorado recientemente en la prevención del parto prematuro es el uso de antibióticos para erradicar la infección intraamniótica y la inflamación documentadas¹⁰. Evidencia clínica reciente indica que la administración combinada de ceftriaxona, claritromicina y metronidazol en mujeres embarazadas con un proceso inflamatorio intraamniótico confirmado por laboratorio puede resolver el 75% de los casos y prevenir hasta el 40% de los partos < 34 semanas de gestación¹⁸⁹. Se necesitan ECA para confirmar estos hallazgos. La ecografía desempeña un papel importante en estos casos, ya que ayuda a identificar pacientes con riesgo de infección intraamniótica, como aquellos con lodo o desechos de líquido amniótico¹⁹⁰ o aquellos con sospecha de insuficiencia cervical.

GUIDELINE AUTHORS

Esta guía fue elaborada en nombre de la Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología (ISUOG) por los siguientes autores, y revisada por el Comité de Normas Clínicas.

C. M. Coutinho, Department of Gynecology and Obstetrics, Clinics Hospital, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

A. Sotiriadis, Second Department of Obstetrics and Gynecology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

A. Odibo, Washington University School of Medicine, Division of Maternal-Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, St Louis, MO, USA

A. Khalil, Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, University of London, London, UK; Vascular Biology Research Centre, Molecular and Clinical Sciences Research Institute, St George's University of London, London, UK

F. D'Antonio, Center for Fetal Care and High Risk Pregnancy, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Chieti, Chieti, Italy

H. Feltovich, Maternal Fetal Medicine, Intermountain Healthcare, Salt Lake City, UT, USA
L. J. Salomon, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, Hôpital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris Cité University, Paris, France

P. Sheehan, Royal Women's Hospital, Melbourne, Australia; Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Melbourne, Melbourne, Australia

R. Napolitano, Elizabeth Garrett Anderson Institute for Women's Health, University College London, London, UK; Fetal Medicine Unit, University College London Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK

V. Berghella, Division of Maternal-Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA

F. da Silva Costa, Maternal Fetal Medicine Unit, Gold Coast University Hospital and School of Medicine, Griffith University, Gold Coast, Australia

CITA

Esta Guía deberá de ser citada como: 'Coutinho CM, Sotiriadis A, Odibo A, Khalil A, D'Antonio F, Feltovich H, Salomon LJ, Sheehan P, Napolitano R, Berghella V, da

Silva Costa F, on behalf of the ISUOG Clinical Standards Committee. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; **60**: 435 – 456.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Recommended Definitions, Terminology and Format for Statistical Tables Related to The Perinatal Period And Use of A New Certificate For Cause of Perinatal Deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; **56**: 247–253.
2. Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol* 1991; **77**: 343–347.
3. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002; **10**: 1020–1037.
4. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, Landoulsi S, Jampathong N, Kongwattanakul K, Laopaiboon M, Lewis C, Rattanakanokchai S, Teng DN, Thinkhamrop J, Watananirun K, Zhang J, Zhou W, Gu' Imezoglu AM. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Heal* 2019; **7**: e37 – 46.
5. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, Kinney M, Lawn J. Born Too Soon: The global epidemiology of 15million preterm births. *Reprod Health* 2013; **10**: S2.
6. Campbell S. Prevention of spontaneous preterm birth: universal cervical length assessment and vaginal progesterone in women with short cervix: time for action! *Am J Obstet Gynecol* 2018; **218**: 151–158.
7. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. *Preterm birth: causes, consequences, and prevention*, Behrman RE, Butler AS (eds). National Academies Press (US): Washington (DC), 2007.
8. Johnston KM, Gooch K, Korol E, Vo P, Eyawo O, Bradt P, Levy A. The economic burden of prematurity in Canada. *BMC Pediatr* 2014; **14**: 93.
9. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science* 2014; **345**: 760 – 765.
10. Romero R. Spontaneous preterm labor can be predicted and prevented. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; **57**: 19–21.
11. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The Length of the Cervix and the Risk of Spontaneous Premature Delivery. *N Engl J Med* 1996; **334**: 567–573.
12. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Nicolaides KH. 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**: 161 – 180.
13. Werner EF, Han CS, Pettker CM, Buhimschi CS, Copel JA, Funai EF, Thung SF. Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: A cost-effectiveness analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **38**: 32 – 37.
 14. Werner EF, Hamel MS, Orzechowski K, Berghella V, Thung SF. Cost-effectiveness of transvaginal ultrasound cervical length screening in singletons without a prior preterm birth: An update. *Am J Obstet Gynecol* 2015; **213**: 554.e1 – 6.
 15. Berghella V, Palacio M, Ness A, Alfirevic Z, Nicolaides KH, Saccone G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **49**: 322 – 329.
 16. Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Erez O, Pacora P, Nicolaides KH. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; **219**: 10 – 25.
 17. Newnham JP, White SW, Meharry S, Lee HS, Pedretti MK, Arrese CA, Keelan JA, Kemp MW, Dickinson JE, Doherty DA. Reducing preterm birth by a statewide multifaceted program: an implementation study. *Am J Obstet Gynecol* 2017; **216**: 434 – 442.
 18. Son M, Grobman WA, Ayala NK, Miller ES. A universal mid-trimester transvaginal cervical length screening program and its associated reduced preterm birth rate. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **214**: 365.e1 – 5.
 19. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm, McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, Manuck T. The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **215**: B2 – B7.
 20. Di Renzo GC, Gratacos E, Kurtser M, Malone F, Nambiar S, Sierra N, Yang H, Fuchtnr C, Berghella V, Castelazo Morales E, Hanson M, Hod M, Ville Y, Visser G, Simpson JL, Adra A, Bataeva R, Chmait RH, Cheng Y, Hyett J, Giardina I, Morrison J, Nazareth A, Poon CYL, Quintero R, Sepulveda W, Tosto V. Good clinical practice advice: Prediction of preterm labor and preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynecol Obstet* 2019; **144**: 340 – 346.
 21. Adams MM, Elam-Evans LD, Wilson HG, Gilbertz DA. Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. *J Am Med Assoc* 2000; **283**: 1591 – 1596.
 22. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Salihu HM, Vintzileos AM. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **195**: 643 – 650.
 23. Honest H, Bachmann LM, Sundaram R, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. The accuracy of risk scores in predicting preterm birth - A systematic review. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* 2004; **24**: 343 – 359.
 24. Alexander S, Boulvain M, Ceysens G, Haelterman E, Zhang WH. Repeat digital cervical assessment in pregnancy for identifying women at risk of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **6**: CD005940.
 25. Baxter JK, Adair CD, Paidas MJ, Hoffman MK, Kivel FJ, Cebrik D, Ross MG. Assessment of a cervicometer compared to transvaginal ultrasound in identifying women with a short cervical length: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **215**: 229.e1 – 7.
 26. Andersen 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 – 867.
 27. Goldberg J, Newman RB, Rust PF. Interobserver reliability of digital and endovaginal ultrasonographic cervical length measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1997; **177**: 853 – 858.
 28. The Fetal Medicine Foundation. Education. Cervical assessment. Internet based course. <https://www.fetalmedicine.org/education/cervical-assessment>.
 29. Perinatal Quality Foundation. CLEAR. Cervical Length Education and Review. <https://clear.perinatalquality.org>.
 30. Kagan KO, Sonek J. How to measure cervical length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 358 – 362.
 31. Hernandez-Andrade E, Romero R, Ahn H, Hussein Y, Yeo L, Korzeniewski SJ, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Transabdominal evaluation of uterine cervical length during pregnancy fails to identify a substantial number of women with a short cervix. *J Matern Neonatal Med* 2012; **25**: 1682 – 1689.
 32. Khalifeh A, Berghella V. Universal cervical length screening in singleton gestations without a previous preterm birth: Ten reasons why it should be implemented. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **214**: 603.e1 – 5.
 33. Friedman AM, Srinivas SK, Parry S, Elovitz MA, Wang E, Schwartz N. Can transabdominal ultrasound be used as a screening test for short cervical length? *Am J Obstet Gynecol* 2013; **208**: 190.e1 – 7.
 34. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2012; **120**: 964 – 973.
 35. Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. *Semin Perinatol* 2017; **41**: 445 – 451.
 36. To MS, Skentou C, Chan C, Zagaliki A, Nicolaides KH. Cervical assessment at the routine 23-week scan: standardizing techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **17**: 217 – 219.
 37. Salomon LJ, Diaz-Garcia C, Bernard JP, Ville Y. Reference range for cervical length throughout pregnancy: non-parametric LMS-based model applied to a large sample. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33**: 459 – 464.
 38. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Novakov A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: relation to demographic characteristics and previous obstetric history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; **12**: 304 – 311.

39. Bortoletto TG, Silva TV, Borovac-Pinheiro A, Pereira CM, Silva AD, França MS, Hatanaka AR, Argenton JP, Passini R, Mol BW, Cecatti JG, Pacagnella RC. Cervical length varies considering different populations and gestational outcomes: Results from a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*; 2021; **16**:e0245746.
40. Grimes-Dennis J, Berghella V. Cervical length and prediction of preterm delivery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; **19**: 191 – 195.
41. Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007; **110**: 311 – 317.
42. Berghella V, Talucci M, Desai A. Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high-risk pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **21**: 140 – 144.
43. Ludmir J. Sonographic detection of cervical incompetence. *Clin Obstet Gynecol* 1988; **31**: 101 – 109.
44. Domin CM, Smith EJ, Terplan M. Transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm birth: a systematic review with meta-analysis. *Ultrasound Q* 2010; **26**: 241 – 248.
45. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA, Miodovnik M, Langer O, Sibai B, McNellis D. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001; **286**: 1340 – 1348.
46. Berghella V, Owen J, MacPherson C, Yost N, Swain M, Dildy GA, Miodovnik M, Langer O, Sibai B. Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007; **109**: 863 – 869.
47. Kusanovic JP, Espinoza J, Romero R, Gonç,alves LF, Nien JK, Soto E, Khalek N, Camacho N, Hendler I, Mittal P, Friel LA, Gotsch F, Erez O, Than NG, Mazaki-Tovi S, Schoen ML, Hassan SS. Clinical significance of the presence of amniotic fluid ‘sludge’ in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **30**: 706 – 714.
48. Bujold E, Pasquier JC, Simoneau J, Arpin MH, Duperron L, Morency AM, Audibert F. Intra-amniotic sludge, short cervix, and risk of preterm delivery. *J Obstet Gynaecol Canada* 2006; **28**: 198 – 202.
49. Romero R, Schaudinn C, Kusanovic JP, Gorur A, Gotsch F, Webster P, Nhan-Chang CL, Erez O, Kim CJ, Espinoza J, Gonç,alves LF, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Hassan SS, Costerton JW. Detection of a microbial biofilm in intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 2008; **198**: 135.e1 – 5.
50. Yost NP, Owen J, Berghella V, MacPherson C, Swain M, Dildy GA, Miodovnik M, Langer O, Sibai B. Second-trimester cervical sonography: Features other than cervical length to predict spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2004; **103**: 457 – 462.
51. Kovacevich GJ, Gaich SA, Lavin JP, Hopkins MP, Crane SS, Stewart J, Nelson D, Lavin LM. The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **182**: 1089 – 1092.
52. Convertino VA, Bloomfield SA, Greenleaf JE. An overview of the issues: Physiological effects of bed rest and restricted physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 1997; **29**: 187 – 190.
53. Grobman WA, Gilbert SA, Iams JD, Spong CY, Saade G, Mercer BM, Tita ATN, Rouse DJ, Sorokin Y, Leveno KJ, Tolosa JE, Thorp JM, Caritis SN, Van Dorsten JP. Activity restriction among women with a short cervix. *Obstet Gynecol* 2013; **121**: 1181 – 1186.
54. Saccone G, Berghella V, Venturella R, D’Alessandro P, Arduino B, Raffone A, Giudicepietro A, Visentin S, Vitagliano A, Martinelli P, Zullo F. Effects of exercise during pregnancy in women with short cervix: Secondary analysis from the Italian Pessary Trial in singletons. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; **229**: 132–136.
55. Kumar D, Springel E, Moore RM, Mercer BM, Philipson E, Mansour JM, Mesiano S, Schatz F, Lockwood CJ, Moore JJ. Progesterone inhibits in vitro fetal membrane weakening. *Am J Obstet Gynecol* 2015; **213**: 520.e1 – 9.
56. Kumar D, Moore RM, Mercer BM, Mansour JM, Mesiano S, Schatz F, Lockwood CJ, Moore JJ. In an in-vitro model using human fetal membranes, 17- α hydroxyprogesterone caproate is not an optimal progestogen for inhibition of fetal membrane weakening. *Am J Obstet Gynecol* 2017; **217**: 695.e1 – 14.
57. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O’sullivan MJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2379 – 2385.
58. Da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MHB, Zugaib 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**: 419 – 424.
59. Blackwell SC, Chauhan SP, Gyamfi-Bannerman C, Biggio JR, Hughes BL, Louis JM, Manuck TA, Miller HS, Das AF, Saade GR, Nielsen P, Baker J, Yuzko OM, Reznichenko GI, Reznichenko NY, Pekarev O, Tatarova N, Gudeman J, Duncan M, Williams L, Krop J, Birch R, Jozwiakowski MJ. 17-OHPC to Prevent Recurrent Preterm Birth in Singleton Gestations (PROLONG Study): A Multicenter, International, Randomized Double-Blind Trial. *Am J Perinatol* 2020; **37**: 127 – 136.
60. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; **357**: 462–469.
61. Romero R, Nicolaidis K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O’Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. 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.
62. Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, Robson SC, McConnachie A, Petrou S, Sebire NJ, Lavender T, Whyte S, Norrie J. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): A multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2016; **387**: 2106 – 2116.
 63. Stewart LA, Simmonds M, Duley L, Llewellyn A, Sharif S, Walker RA, Beresford L, Wright K, Aboulghar MM, Alfirovic Z, Azargoon A, Bagga R, Bahrami E, Blackwell SC, Caritis SN, Combs CA, Croswell JM, Crowther CA, Das AF, Dickens K, Dietz KC, Elimian A, Grobman WA, Hodkinson A, Maurel KA, McKenna DS, Mol BW, Moley K, Mueller J, Nassar A, Norman JE, Norrie J, O'Brien JM, Porcher R, Rajaram S, Rode L, Rouse DJ, Sakala C, Schuit E, Senat MV, Simpson JL, Smith K, Tabor A, Thom EA, van Os MA, Whitlock EP, Wood S, Walley T. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet* 2021; **397**: 1183 – 1194.
 64. Care A, Nevitt SJ, Medley N, Donegan S, Good L, Hampson L, Tudur Smith C, Alfirovic Z. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2022; **376**: e064547.
 65. Berghella V, Ciardulli A, Rust OA, To M, Otsuki K, Althuisius S, Nicolaidis KH, Roman A, Saccone G. 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**: 569 – 577.
 66. Enakpene CA, DiGiovanni L, Jones TN, Marshalla M, Mastrogiannis D, Della Torre M. Cervical cerclage for singleton pregnant patients on vaginal progesterone with progressive cervical shortening. *Am J Obstet Gynecol* 2018; **219**: 397.e1 – 10.
 67. Makrydimas G, Barmpalia Z, Sotiriadis A. Cervical cerclage for women with shortening cervix while on progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 2019; **220**: 209 – 210.
 68. Daskalakis G, Goya M, Pergialiotis V, Cabero L, Kyvernitakis I, Antsaklis A, Arabin B. Prevention of spontaneous preterm birth. *Arch Gynecol Obstet* 2019; **299**: 1261 – 1273.
 69. Cannie MM, Dobrescu O, Gucciardo L, Strizek B, Ziane S, Sakkas E, Schoonjans F, Divano L, Jani JC. Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: A magnetic resonance imaging observational follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **42**: 426 – 433.
 70. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, Juan M, Rodríguez A, Muñoz B, Santacruz B, Bello-Muñoz JC, Llurba E, Higuera T, Cabero L, Carreras E. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): An open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; **379**: 1800 – 1806.
 71. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A, Skyfta E, Parra-Cordero M, Palma-Dias R, Calvo JR. A randomized trial of a cervical pessary to prevent preterm singleton birth. *N Engl J Med* 2016; **374**: 1044–1052.
 72. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaidis KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020; **223**: 42 – 65.e2.
 73. Pacagnella RC, Silva TV, Cecatti JG, Passini R, Fanton TF, Borovac-Pinheiro A, Pereira CM, Fernandes KG, França MS, Li W, Mol BW. Pessary Plus Progesterone to Prevent Preterm Birth in Women With Short Cervixes: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2022; **139**: 41 – 51.
 74. Bloom SL, Leveno KJ. Unproven technologies in maternal-fetal medicine and the high cost of US health care. *JAMA* 2017; **317**: 1025 – 1026.
 75. Cahill AG, Odibo AO, Caughey AB, Stamilio DM, Hassan SS, Macones GA, Romero R. 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.
 76. Einerson BD, Grobman WA, Miller ES. Cost-effectiveness of risk-based screening for cervical length to prevent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **215**: 100.e1 – 7.
 77. Crosby DA, Miletin J, Semberova J, Daly S. Is routine transvaginal cervical length measurement cost-effective in a population where the risk of spontaneous preterm birth is low? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; **95**: 1391 – 1395.
 78. Pizzi LT, Seligman NS, Baxter JK, Jutkowitz E, Berghella V. Cost and cost effectiveness of vaginal progesterone gel in reducing preterm birth: An economic analysis of the PREGNANT trial. *Pharmacoeconomics* 2014; **32**: 467 – 478.
 79. Wikström T, Kuusela P, Jacobsson B, Hagberg H, Lindgren P, Svensson M, Wennerholm UB, Valentin L. Cost-effectiveness of cervical length screening and progesterone treatment to prevent spontaneous preterm delivery in Sweden. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; **59**: 778 – 792.
 80. Miller ES, Tita AT, Grobman WA. Second-Trimester Cervical Length Screening Among Asymptomatic Women. *Obstet Gynecol* 2015; **126**: 61 – 66.
 81. Navathe R, Saccone G, Villani M, Knapp J, Cruz Y, Boelig R, Roman A, Berghella V. Decrease in the incidence of threatened preterm labor after implementation of transvaginal ultrasound cervical length universal screening. *J Matern Neonatal Med* 2019; **32**: 1853 – 1858.
 82. Newnham JP, Kemp MW, White SW, Arrese CA, Hart RJ, Keelan JA. Applying precision public health to prevent preterm birth. *Front Public Health* 2017; **5**: 66.
 83. Newnham JP, White SW, Lee HS, Arrese CA, Watts JC, Pedretti MK, Dickinson JE, Doherty DA. The elements of success in a comprehensive state-wide program to safely reduce the rate of preterm birth. *PLoS One* 2020; **15**: e0234033.

84. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo CM, Chalouhi GE, Da Silva Costa F, Hernandez-Andrade E, Malinge G, Munoz H, Paladini D, Prefumo F, Sotiriadis A, Toi A, Lee W. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; **59**: 840 – 856.
85. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; **11**: CD000490. Soneji S, Beltrán-Sánchez H. Association of Maternal Cigarette Smoking and Smoking Cessation With Preterm Birth. *JAMA Netw Open* 2019; **2**: e192514.
86. Almario CV, Seligman NS, Dysart KC, Berghella V, Baxter JK. Risk factors for preterm birth among opiate-addicted gravid women in a methadone treatment program. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **201**: 326.e1 – 6.
87. Ferrero DM, Larson J, Jacobsson B, Di Renzo GC, Norman JE, Martin JN, D'Alton M, Castelazo E, Howson CP, Sengpiel V, Bottai M, Mayo JA, Shaw GM, Verdenik I, Tul N, Velebil P, Cairns-Smith S, Rushwan H, Arulkumaran S, Howse JL, Simpson JL. Cross-Country Individual Participant Analysis of 4.1 Million Singleton Births in 5 Countries with Very High Human Development Index Confirms Known Associations but Provides No Biologic Explanation for 2/3 of All Preterm Births. *PLoS One* 2016; **11**: e0162506.
88. Yamashita M, Hayashi S, Endo M, Okuno K, Fukui O, Mimura K, Tachibana Y, Ishii K, Mitsuda N, Kimura T. Incidence and risk factors for recurrent spontaneous preterm birth: A retrospective cohort study in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; **41**: 1708 – 1714.
89. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **1**: CD004947.
90. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **7**: CD004947.
91. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth. *Obstet Gynecol* 2021; **138**: e65 – 90.
92. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee with assistance of Vincenzo Berghella. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **206**: 376–386.
93. National Institute for Health and Care Excellence. *Preterm labour and birth overview*. November 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/resources/preterm-labour-and-birth-pdf-1837333576645>.
94. Jain V, McDonald SD, Mundle WR, Farine D. Guideline No. 398: Progesterone for Prevention of Spontaneous Preterm Birth. *J Obstet Gynaecol Canada* 2020; **42**: 806 – 812.
95. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B,
96. Jørgensen JS, Lamont RF, Mikhailov A, Papantoniou N, Radzinsky V, Shennan A, Ville Y, Wielgos M, Visser GHA. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Neonatal Med* 2017; **30**: 2011 – 2030.
97. Shennan A, Suff N, Leigh Simpson J, Jacobsson B, Mol BW, Grobman WA, Norman J, Grobman W, Bianchi A, Munjanja S, González CMV. FIGO good practice recommendations on progestogens for prevention of preterm delivery. *Int J Gynecol Obstet* 2021; **155**: 16 – 18.
98. Boelig RC, Schoen CN, Frey H, Gimovsky AC, Springel E, Backley S, Berghella V. Vaginal progesterone vs intramuscular 17-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm birth: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2022; **226**: 722.e1 – 12.
99. Boelig RC, Locci M, Saccone G, Rn EG, Berghella V. Vaginal progesterone compared to intramuscular 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm birth in singleton gestations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2022; **4**: 100658.
100. Phung J, Williams KP, McAullife L, Martin WN, Flint C, Andrew B, Hyett J, Park F, Pennell CE. Vaginal progesterone for prevention of preterm birth in asymptomatic high-risk women with a normal cervical length: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Neonatal Med* 2021; **1** – 9.
101. Conde-Agudelo A, Romero R. Does vaginal progesterone prevent recurrent preterm birth in women with a singleton gestation and a history of spontaneous preterm birth? Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022; **S0002-9378(22)00302 – 7**.
102. Ning A, Vladutiu CJ, Dotters-Katz SK, Goodnight WH, Manuck TA. Gestational age at initiation of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate and recurrent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2017; **217**: 371.e1 – 7.
103. Drassinower D, Obic̃an SG, Siddiq Z, Heller D, Gyamfi-Bannerman C, Friedman AM. Does the clinical presentation of a prior preterm birth predict risk in a subsequent pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2015; **213**: 686.e1 – 7.
104. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, Caritis SN, Miodovnik M, Menard MK, Thurnau GR, Dombrowski MP, Roberts JM, McNellis D. The Preterm Prediction Study: Effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **181**: 1216 – 1221.
105. Macnaughton MC, Chalmers IG, Dubowitz V, Dunn PM, Grant AM, McPherson K, Pearson JF, Peto R, Turnbull AC. Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Multicentre Randomised Trial of Cervical Cerclage. *BJOG* 1993; **100**: 516 – 523.
106. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **6**: CD008991.
107. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women

- with singleton gestations and previous preterm birth: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; **117**: 663 – 671.
108. Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Erez O, Pacora P, Nicolaides KH. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; **219**: 10 – 25.
 109. Guzman E. Longitudinal Assessment of Endocervical Canal Length Between 15 and 24 Weeks' Gestation in Women at Risk for Pregnancy Loss or Preterm Birth. *Obstet Gynecol* 1998; **92**: 31 – 37.
 110. Berghella V, Mackeen AD. Cervical Length Screening With Ultrasound-Indicated Cerclage Compared With History-Indicated Cerclage for Prevention of Preterm Birth. *Obstet Gynecol* 2011; **118**: 148 – 155.
 111. Conoscenti G, Meir YJ, D'Ottavio G, Rustico MA, Pinzano R, Fischer-Tamaro L, Stampalija T, Natale R, Maso G, Mandruzzato G. Does cervical length at 13 – 15 weeks' gestation predict preterm delivery in an unselected population? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **21**: 128 – 134.
 112. Sim S, Da Silva Costa F, Araujo Jú nior E, Sheehan PM. Factors associated with spontaneous preterm birth risk assessed by transvaginal ultrasound following cervical cerclage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015; **55**: 344 – 349.
 113. Battarbee AN, Ellis JS, Manuck TA. Beyond Cervical Length: Association between Postcerclage Transvaginal Ultrasound Parameters and Preterm Birth. *Am J Perinatal* 2019; **36**: 1317 – 1324.
 114. Contag SA, Woo J, Schwartz DB, Arrabal PP, O'Reilly G, Harper M. Reinforcing cerclage for a short cervix at follow-up after the primary cerclage procedure. *J Matern Neonatal Med* 2016; **29**: 2423 – 2427.
 115. Gatta LA, Kuller JA, Rhee EHJ. Pregnancy Outcomes Following Cervical Conization or Loop Electrosurgical Excision Procedures. *Obstet Gynecol Surv* 2017; **72**: 494 – 499.
 116. Miller ES, Grobman WA. The association between cervical excisional procedures, midtrimester cervical length, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2014; **211**: 242.e1 – 4.
 117. Conner SN, Frey HA, Cahill AG, Macones GA, Colditz GA, Tuuli MG. Loop Electrosurgical Excision Procedure and Risk of Preterm Birth. *Obstet Gynecol* 2014; **123**: 752 – 761.
 118. Miyakoshi K, Itakura A, Abe T, Kondoh E, Terao Y, Tabata T, Hamada H, Tanaka K, Tanaka M, Kanayama N, Takeda S. Risk of preterm birth after the excisional surgery for cervical lesions: a propensity-score matching study in Japan. *J Matern Neonatal Med* 2021; **34**: 845 – 851.
 119. Fischer RL, Sveinbjornsson G, Hansen C. Cervical sonography in pregnant women with a prior cone biopsy or loop electrosurgical excision procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **36**: 613 – 617.
 120. Hughes KM, Kane SC, Haines TP, Sheehan PM. Cervical length surveillance for predicting spontaneous preterm birth in women with uterine anomalies: A cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; **99**: 1519 – 1526.
 121. Ridout AE, Ibeto LA, Ross GN, Cook JR, Sykes L, David AL, Seed PT, Tribe RM, Bennett PR, Terzidou V, Shennan AH, Chandiramani M, Brown RG, Chatfield S, Sadeh D. Cervical length and quantitative fetal fibronectin in the prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic women with congenital uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol* 2019; **221**: 341.e1 – 9.
 122. Pe rez-Roncero GR, López-Baena MT, Ornat L, Cuerva MJ, Garcia-Casarrubios P, Chedraui P, Pe rez-López FR. Uterine fibroids and preterm birth risk: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2020; **46**: 1711 – 1727.
 123. Watson HA, Carter J, David AL, Seed PT, Shennan AH. Full dilation cesarean section: a risk factor for recurrent second-trimester loss and preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; **96**: 1100 – 1105.
 124. Hickland MM, Story L, Glazewska-Hallin A, Suff N, Cauldwell M, Watson HA, Carter J, Duhig KE, Shennan AH. Efficacy of transvaginal cervical cerclage in women at risk of preterm birth following previous emergency cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; **99**: 1486 – 1491.
 125. Carlisle N, Glazewska-Hallin A, Story L, Carter J, Seed PT, Suff N, Giblin L, Hutter J, Napolitano R, Rutherford M, Alexander DC, Simpson N, Banerjee A, David AL, Shennan AH. CRAFT (Cerclage after full dilatation caesarean section): protocol of a mixed methods study investigating the role of previous in-labour caesarean section in preterm birth risk. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020; **20**: 698.
 126. Whitworth M, Quenby S, Cockerill RO, Dowswell T. Specialised antenatal clinics for women with a pregnancy at high risk of preterm birth (excluding multiple pregnancy) to improve maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **9**: CD006760.
 127. Malouf R, Redshaw M. Specialist antenatal clinics for women at high risk of preterm birth: A systematic review of qualitative and quantitative research. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; **17**: 51.
 128. Dawes L, Groom K, Jordan V, Waugh J. The use of specialised preterm birth clinics for women at high risk of spontaneous preterm birth: A systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020; **20**: 58.
 129. Berghella V, Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; **9**: CD007235.
 130. Guinn DA, Goepfert AR, Owen J, Brumfield CG, Hauth JC. Management options in women with preterm uterine contractions: a randomized clinical trial. *Acta Diabetol Lat* 1997; **176**: 2 – 6.
 131. Pircon RA, Strassner HT, Kirz DS, Towers C V. Controlled trial of hydration and bed rest versus bed rest alone in the evaluation of preterm uterine contractions. *Am J Obstet Gynecol* 1989; **161**: 775 – 779.
 132. Ho N, Liu C, Nguyen A, Lehner C, Amoako A, Sekar R. Prediction of time of delivery using cervical length measurement in women with threatened preterm labor. *J Matern Neonatal Med* 2021; **34**: 2649 – 2654.
 133. Hirsch L, Melamed N, Aviram A, Bardin R, Yogev Y, Ashwal E. Role of cervical length measurement for

- preterm delivery prediction in women with threatened preterm labor and cervical dilatation. *J Ultrasound Med* 2016; **35**: 2631 – 2640.
134. Melamed N, Hiersch L, Domniz N, Maresky A, Bardin R, Yogev Y. Predictive value of cervical length in women with threatened preterm labor. *Obstet Gynecol* 2013; **122**: 1279 – 1287.
 135. Ness A, Visintine J, Ricci E, Berghella V. Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with threatened preterm labor? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **197**: 426.e1 – 7.
 136. Alfirevic Z, Allen-Coward H, Molina F, Vinuesa CP, Nicolaides K. Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: A randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **29**: 47 – 50.
 137. Palacio M, Caradeux J, Sánchez M, Cobo T, Figueras F, Coll O, Gratacós E, Cararach V. Uterine Cervical Length Measurement to Reduce Length of Stay in Patients Admitted for Threatened Preterm Labor: A Randomized Trial. *Fetal Diagn Ther* 2018; **43**: 184 – 190.
 138. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: A meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **35**: 54 – 64.
 139. Hiersch L, Yogev Y, Domniz N, Meizner I, Bardin R, Melamed N. The role of cervical length in women with threatened preterm labor: Is it a valid predictor at any gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 2014; **211**: 532.e1 – 9.
 140. Lockwood CJ, Senyei AE, Diche MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, Jones L, Deligdisgh L, Garite TJ. Fetal Fibronectin in Cervical and Vaginal Secretions as a Predictor of Preterm Delivery. *N Engl J Med* 1991; **325**: 669 – 674.
 141. Wax JR, Cartin A, Pinette MG. Biophysical and Biochemical Screening for the Risk of Preterm Labor: An Update. *Clin Lab Med* 2016; **36**: 369 – 383.
 142. Bruijn MMC, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, Oei G, Scheepers HJC, Spaanderman MEA, Bloemenkamp KWM, Haak MC, Bolte AC, Vandenbussche FPHA, Woiski MD, Bax CJ, Cornette JMJ, Duvekot JJ, Nij Bijvanck BWA, van Eyck J, Franssen MTM, Sollie KM, van der Post JAM, Bossuyt PMM, Opmeer BC, Kok M, Mol BWJ, van Baaren GJ. Quantitative fetal fibronectin testing in combination with cervical length measurement in the prediction of spontaneous preterm delivery in symptomatic women. *BIOG* 2016; **123**: 1965 – 1971.
 143. Deshpande SN, van Asselt AD, Tomini F, Armstrong N, Allen A, Noake C, Khan K, Severens JL, Kleijnen J, Westwood ME. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess* 2013; **17**: 1 – 138.
 144. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **215**: 431 – 438.
 145. Chuck AW, Thanh NX, Chari RS, Wilson RD, Janes-Kelley S, Wesenberg JC. Post-Policy Implementation Review of Rapid Fetal Fibronectin (fFN) Testing for Preterm Labour in Alberta. *J Obstet Gynaecol Canada* 2016; **38**: 659 – 666.e6.
 146. Nikolova T, Uotila J, Nikolova N, Bolotskikh VM, Borisova VY, Di Renzo GC. Prediction of spontaneous preterm delivery in women presenting with premature labor: a comparison of placenta alpha microglobulin-1, phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1, and cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2018; **219**: 610.e1 – 9.
 147. Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and phiGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 442 – 451.
 148. Chioffi G, Saade GR, Sibai B, Berghella V. Using cervical length measurement for lower spontaneous preterm birth rates among women with threatened preterm labor. *Obstet Gynecol* 2018; **132**: 102 – 106.
 149. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, Kilby MD, Lewi L, Nicolaides KH, Oepkes D, Raine-Fenning N, Reed K, Salomon LJ, Sotiriadis A, Thilaganathan B, Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: Role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 247 – 263.
 150. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK. Births: Final data for 2018. *Natl Vital Stat Reports* 2019; **68**: 1 – 47.
 151. twinska E, Syngelaki A, Cimpoa B, Frei L, Nicolaides KH. Outcome of twin pregnancy with two live fetuses at 11 – 13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; **55**: 32 – 38.
 152. Souka AP, Heath V, Flint S, Sevastopoulou I, Nicolaides KH. Cervical length at 23weeks in twins in predicting spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1999; **94**: 450 – 454.
 153. Skentou C, Souka AP, To MS, Liao AW, Nicolaides KH. Prediction of preterm delivery in twins by cervical assessment at 23 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **17**: 7 – 10.
 154. To MS, Fonseca EB, Molina FS, Cacho AM, Nicolaides KH. Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194**: 1360 – 1365.
 155. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; **203**: 128.e1 – 12.
 156. Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. *Am J Obstet Gynecol* 2014; **211**: 583 – 595.
 157. Kindinger LM, Poon LC, Cacciatore S, MacIntyre DA, Fox NS, Schuit E, Mol BW, Liem S, Lim AC, Serra V, Perales A, Hermans F, Darzi A, Bennett P, Nicolaides KH, Teoh TG. The effect of gestational age and cervical length

- measurements in the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: An individual patient level meta-analysis. *BJOG* 2016; **123**: 877 – 884.
158. da Silva Lopes K, Takemoto Y, Ota E, Tanigaki S, Mori R. Bed rest with and without hospitalisation in multiple pregnancy for improving perinatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **3**: CD012031.
 159. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE, Limpongsanurak S, Pereira L, Lumbiganon P. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **12**: CD004733.
 160. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Perinatal outcome in women treated with progesterone for the prevention of preterm birth: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **40**: 257 – 266.
 161. Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse DJ, Lim AC, Norman JE, Nassar AH, Serra V, Combs CA, Vayssiere C, Aboulghar MM, Wood S, C etingo' z E, Briery CM, Fonseca EB, Worda K, Tabor A, Thom EA, Caritis SN, Awwad J, Usta IM, Perales A, Meseguer J, Maurel K, Garite T, Aboulghar MA, Amin YM, Ross S, Cam C, Karateke A, Morrison JC, Magann EF, Nicolaides KH, Zuithoff NPA, Groenwold RHH, Moons KGM, Kwee A, Mol BWJ. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: An individual participant data meta-analysis. *BJOG* 2015; **122**: 27 – 37.
 162. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, Serra V, Da Fonseca E, Abdelhafez MS, Tabor A, Perales A, Hassan SS, Nicolaides KH. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **49**: 303 – 314.
 163. El-Refaie W, Abdelhafez MS, Badawy A. Vaginal progesterone for prevention of preterm labor in asymptomatic twin pregnancies with sonographic short cervix: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Arch Gynecol Obstet* 2016; **293**: 61 – 67. [Retracted: 27 July 2021]
 164. Dodd JM, Grivell RM, OBrien CM, Dowswell T, Deussen AR. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; **11**: CD012024.
 165. Rehal A, Benkó Z, De Paco Matallana C, Syngelaki A, Janga D, Cicero S, Akolekar R, Singh M, Chaveeva P, Burgos J, Molina FS, Savvidou M, De La Calle M, Persico N, Quezada Rojas MS, Sau A, Greco E, O'Gorman N, Plasencia W, Pereira S, Jani JC, Valino N, del Mar Gil M, Maclagan K, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Early vaginal progesterone versus placebo in twin pregnancies for the prevention of spontaneous preterm birth: a randomized, double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 2021; **1**: 86.e1 – 19.
 166. Romero R, Conde-Agudelo A, Rehal A, Da Fonseca E, Brizot ML, Rode L, Serra V, Cetingoz E, Syngelaki A, Tabor A, Perales A, Hassan SS, Nicolaides KH. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth and adverse perinatal outcomes in twin gestations with a short cervix: an updated individual patient data meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; **59**: 263 – 266.
 167. Fichera A, Prefumo F, Mazzoni G, Molinaris V, Zanardini C, Fratelli N, Frusca T, Sartori E. The use of ultrasound-indicated cerclage or cervical pessary in asymptomatic twin pregnancies with a short cervix at midgestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; **98**: 487 – 493.
 168. Rottenstreich A, Levin G, Kleinstern G, Zigron R, Rottenstreich M, Elchalal U, Yagel S. History-indicated cervical cerclage in management of twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; **54**: 517 – 523.
 169. Barbosa M, Bek Helmig R, Hvidman L. Twin pregnancies treated with emergency or ultrasound-indicated cerclage to prevent preterm births. *J Matern Neonatal Med* 2020; **33**: 3227 – 3232.
 170. 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 – 189.
 171. Saccone G, Rust O, Althuisius S, Roman A, Berghella V. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: Systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; **94**: 352 – 358.
 172. Roman A, Zork N, Haeri S, Schoen CN, Saccone G, Colihan S, Zelig C, Gimovsky AC, Seligman NS, Zullo F, Berghella V. Physical examination – indicated cerclage in twin pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2020; **6**: 902.e1 – 11.
 173. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, De Paco Matallana C, Plasencia W, Molina FS, Picciarelli G, Tul N, Celik E, Lau TK, Conturso R. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **214**: 3.e1 – 9.
 174. Liem S, Schuit E, Hegeman M, Bais J, De Boer K, Bloemenkamp K, Brons J, Duvekot H, Bijvank BN, Franssen M, Gaugler I, De Graaf I, Oudijk M, Papatsonis D, Pernet P, Porath M, Scheepers L, Sikkema M, Sporcken J, Visser H, Van Wijngaarden W, Woiski M, Van Pampus M, Mol BW, Bekedam D. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): A mulopen-label randomised controlled trial. *Lancet* 2013; **382**: 1341 – 1349.
 175. Goya M, De La Calle M, Pratorcorona L, Merced C, Rodó C, Muñoz B, Juan M, Serrano A, Llubra E, Higuera T, Carreras E, Cabero L. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: A multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol* 2016; **214**: 145 – 152.
 176. Berghella V, Dugoff L, Ludmir J. Prevention of preterm birth with pessary in twins (PoPPT): a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **49**: 567 – 572.
 177. Norman JE, Norrie J, MacLennan G, Cooper D, Whyte S, Chowdhry S, Cunningham-Burley S, Mei XW, Smith JBE, Shennan A, Robson SC, Thornton S, Kilby MD, Marlow N, Stock SJ, Bennett PR, Denton J. Evaluation of the Arabin

- cervical pessary for prevention of preterm birth in women with a twin pregnancy and short cervix (STOPPIT-2): An open-label randomised trial and updated meta-analysis. *PLoS Med* 2021; **18**: e1003506.
178. Melamed N, Hirsch L, Gabbay-Benziv R, Bardin R, Meizner I, Wiznitzer A, Yogev Y. Predictive value of cervical length in women with twin pregnancy presenting with threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **46**: 73 – 81.
 179. The Fetal Medicine Foundation. Risk assessment. Risk for spontaneous birth at < 28, < 31, < 34 or < 37 weeks. <https://fetalmedicine.org/research/assess/preterm/cervix>.
 180. Celik E, To M, Gajewska K, Smith GCS, Nicolaides KH. 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.
 181. QUIPP app website. <https://quipp.org/>.
 182. Watson HA, Seed PT, Carter J, Hezelgrave NL, Kuhrt K, Tribe RM, Shennan AH. Development and validation of predictive models for QUIPP App v.2: tool for predicting preterm birth in asymptomatic high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; **55**: 348 – 356.
 183. Carter J, Seed PT, Watson HA, David AL, Sandall J, Shennan AH, Tribe RM. Development and validation of predictive models for QUIPP App v.2: tool for predicting preterm birth in women with symptoms of threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; **55**: 357 – 367.
 184. Goodfellow L, Care A, Sharp A, Ivandic J, Poljak B, Roberts D, Alfirevic Z. Effect of QUIPP prediction algorithm on treatment decisions in women with a previous preterm birth: a prospective cohort study. *BJOG* 2019; **126**: 1569 – 1575.
 185. Watson HA, Carter J, Seed PT, Shennan AH. Re: Effect of QUIPP prediction algorithm on treatment decisions in women with a previous preterm birth: a prospective cohort study. *BJOG* 2019; **126**: 1642.
 186. Goodfellow L, Alfirevic Z. Authors' reply re: Effect of QUIPP prediction algorithm on treatment decisions in women with a previous preterm birth: a prospective cohort study. *BJOG* 2019; **126**: 1643.
 187. Watson HA, Carlisle N, Seed PT, Carter J, Kuhrt K, Tribe RM, Shennan AH. Evaluating the use of the QUIPP app and its impact on the management of threatened preterm labour: A cluster randomised trial. *PLoS Med* 2021; **18**: e1003689.
 188. Gudicha DW, Romero R, Kabiri D, Hernandez-Andrade E, Pacora P, Erez O, Kusanovic JP, Jung E, Paredes C, Berry SM, Yeo L, Hassan SS, Hsu CD, Tarca AL. Personalized assessment of cervical length improves prediction of spontaneous preterm birth: a standard and a percentile calculator. *Am J Obstet Gynecol* 2021; **224**: 288.e1 – 17.
 189. Oh KJ, Dmedsci RR, Park JY, Lee J, Mph AC, Hong J, Yoon BH. Evidence that antibiotic administration is effective in the treatment of a subset of patients with intra-amniotic infection/inflammation presenting with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2019; **221**: 140.e1 – 18.
 190. Espinoza J, Gonçalves LF, Romero R, Nien JK, Stites S, Kim YM, Hassan S, Gomez R, Yoon BH, Chaiworapongsa T, Lee W, Mazor M. The prevalence and clinical significance of amniotic fluid 'sludge' in patients with preterm labor and intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **25**: 346 – 352.
 191. Hughes K, Kane SC, Araujo Jr E, Da Silva Costa F, Sheehan PM. Cervical length as a predictor for spontaneous preterm birth in high-risk singleton pregnancy: current knowledge. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **48**: 7 – 15.

Apéndice 1 Grados de recomendación y niveles de evidencia utilizados en las Guías de ISUOG

Clasificación de niveles de evidencia

1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorios o ensayos controlados aleatorios con muy bajo riesgo de sesgo
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorios o ensayos controlados aleatorios con bajo riesgo de sesgo
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorios o ensayos controlados aleatorios con alto riesgo de sesgo
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o de cohortes o estudios de casos y controles o de cohortes de alta calidad con muy bajo riesgo de confusión, sesgo o probabilidad y alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de casos y controles o de cohortes bien realizados con bajo riesgo de confusión, sesgo o probabilidad y probabilidad moderada de que la relación sea causal.
2-	Estudios de casos y controles o de cohortes con alto riesgo de confusión, sesgo o probabilidad y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, ej. informes de casos, series de casos
4	Opinión del experto

Grados de recomendación

A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo controlado aleatorio calificado como 1++ y aplicable directamente a la población objetivo; o una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios o un conjunto de evidencia que consiste principalmente en estudios calificados como 1+ aplicables directamente a la población objetivo y que demuestran la coherencia general de los resultados.
B	Conjunto de evidencia que incluye estudios calificados como 2++ aplicables directamente a la población objetivo y que demuestran la coherencia general de los resultados; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 1++ o 1+
C	Conjunto de evidencia que incluye estudios calificados como 2+ aplicables directamente a la población objetivo y que demuestran la coherencia general de los resultados; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 2++
D	Nivel de evidencia 3 o 4; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 2+
Punto de buena práctica	Mejores prácticas recomendadas basadas en la experiencia clínica del grupo de desarrollo de la guía.
