

Data d'entrada del protocol al PQA: 05/02/2020

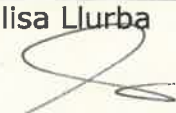
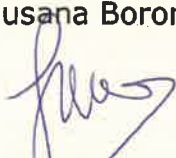

ID: GO31

Títol: PROTOCOL: MANEIG DE LA PACIENT AMB RISC DE PART PRETERME

Paraules clau: PART PRETERME, PREMATURITAT, GESTACIÓ

Versió núm.: 1 Elaboració Adaptació Actualització **Data:** 20/12/2019

COMISSIÓ / COMITÈ / GRUP DE TREBALL (si s'escau):

Autors (marcar el coordinador)	Serveis / Àrea	Signatures del Director del Servei / Unitat
Dra. Anna Olivella (coordinadora) Dra. Cristina Trilla	Ginecologia i Obstetrícia (Àrea Materno infantil)	Dra. Elisa Llurba 
Dra. Gemma Ginovart	Pediatría (Unitat Neonatologia)	Dra. Susana Boronat 
Dra. Anna Feliu	Farmàcia	Dra. M. Antònia Mangués 

Àmbit d'aplicació del Protocol/GPC:

- Ambulatori Hospitalització Laboratori Rehabilitació
 Urgències Quirúrgic Diagnòstic per la Imatge

El protocol/guia conté fàrmacs que afecten a pacients ingressats o de dispensació ambulatoria hospitalària? Sí No

Si la resposta és afirmativa, data de revisió pel Servei de Farmàcia: 23 de desembre 2019

Institucionalitzat amb data: 06/02/2020

PROTOCOL DE MANEIG DE LA PACIENT AMB RISC DE PART PRETERME

El part Grup de treball:

- **Equip d'Obstètrica:** Dra. Anna Olivella, Dra. Cristina Trilla
- **Equip de Pediatria:** Dra. Gemma Ginovart

Servei d'Obstetrícia i Ginecologia.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Gener 2020

El part preterme, per definició, és aquell que té lloc abans de la setmana 37. Podem diferenciar però:

- Prematuritat extrema: < 28 setmanes
- Prematuritat severa: 28-31,6 setmanes
- Prematuritat moderada: 32-33,6 setmanes
- Prematuritat tardana: 34-36,6 setmanes

Té una incidència del 12% als EEUU i entre 5-9% a Europa. A Catalunya se situa al voltant del 7%.

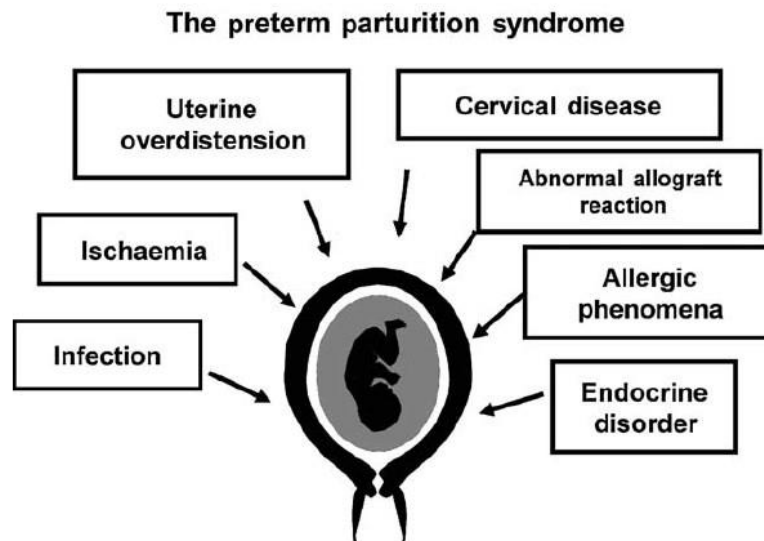
La prematuritat representa la primera causa de morbimortalitat neonatal.

1. ETIOLOGIA

Aproximadament dos terços són d'origen espontani i un terç per indicació materna o fetal. Per tant, podríem diferenciar 3 grans grups

- PPT espontani: representa aproximadament 40% dels PPT
- PROM que precedeix PPT: representa un 35% dels PPT
- PPT per indicació mèdica: representa un 25% del total dels PPT. Les principals causes són PE i CIR.

Estudis recents d'epidemiologia i fisiopatologia defineixen el part preterme com a una situació patològica amb múltiples etiologies. ¹



Múltiples processos patològics poden conduir a la producció de contraccions, activació de les membranes/decídua i a la maduració cervical. Aquest model multifactorial suggereix que l'escurçament cervical és un signe del risc del part preterme, no la seva causa, i que s'observa com a resultat dels processos anormals que generen vertaderament un part preterme.

2. FACTORS DE RISC ²⁻¹⁴

2.1 Antecedent de part preterme anterior entre les 16 i les 36 setmanes: és el principal factor de risc. ^{2,3}

Entre el 10-15% dels parts preterme es produeixen en gestants amb antecedents.

El risc dependrà de 3 factors:

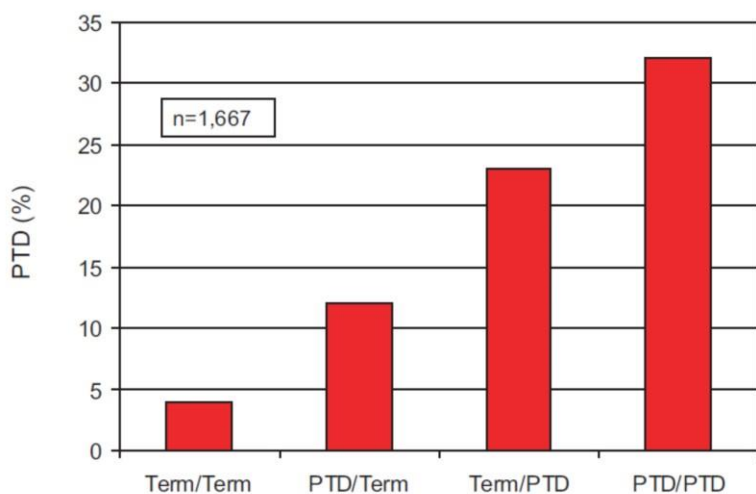
-les setmanes de gestació en que es va produir el part preterme anterior: a menys edat gestacional, més risc.

-el nombre d'antecedents: a major nombre d'antecedents, més risc.

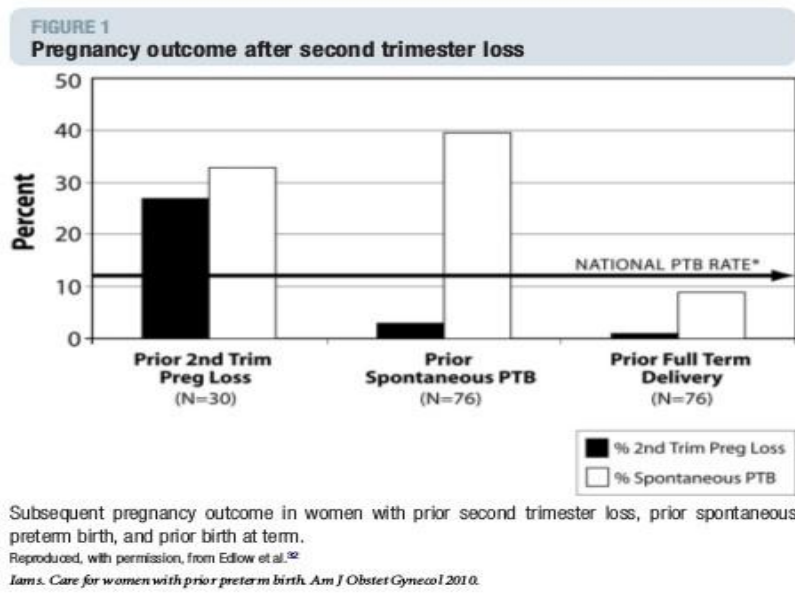
Les gestants amb un antecedent de PPT < 35 setmanes tenen un risc de recidiva del 16%.

Si tenen 2 antecedents el risc és del 41% i si en tenen 3, del 67%.

-l'ordre dels antecedents, sent més important l'últim antecedent.



Les pacients amb antecedents d'avortaments tardans entre 16 i les 20 setmanes presenten també un risc major risc de PPT en gestacions posteriors. 3



Les finalitzacions electives de la gestació al primer i segon trimestre també s'han relacionat amb un discret però significatiu augment del risc de PPT espontani en gestacions posteriors. 3

Moment de la recurrència: en el 70% dels casos es produiran en un interval de ± 2 setmanes respecte l'edat gestacional del PPT anterior. En el 49% serà en un interval de ± 1 setmana. 2



2.2 Raça

La raça negra presenta un risc més elevat de presentar part preterme amb una odds ratio del 1,5.

2.3 Patologia cervical ⁵⁻⁸: conització, traquelectomia...

-LLETZ: Un antecedent de conització s'ha associat tradicionalment amb un augment de PPT. En un recent meta-anàlisi, es confirma la relació entre part preterme abans de les 37 setmanes i la cirurgia amb LLETZ (RR 2,61). Aquest risc però, no és significativament diferent en comparació amb les dones amb antecedents de displàsia cervical sense cirurgia. Això podria suggerir que el risc de PPT podria estar més relacionat amb els factors de risc de la displàsia (tabac, altres infeccions de transmissió sexual, disfunció cervical secundària a la displàsia...) i no tant amb el procediment quirúrgic en si mateix. En canvi, en el cas de les conitzacions amb bisturí fred el risc sí que augmenta de forma més significativa.

2.4 Malformacions uterines ⁹. La presència de malformacions uterines (úter bicorn, septe uterí..) estan associades amb un risc de fins a 6 vegades més de PPT, sent l'úter didelf la que presenta més risc.

2.5 IMC. Pacients amb IMC < 19,8 presenten un augment del risc del 2,5

2.6 Edat: a major edat materna, major risc de part preterme

Les gestants > 35 anys presenten un increment del risc de PPT < 32 setmanes amb una odds ratio del 1,41.

Les gestants > 40 anys presenten un increment del risc de PPT < 32 setmanes amb una odds ratio del 1,64.

2.7 Tabac ¹⁰

A Espanya, la taxa de gestants que fumen durant l'embaràs és del 21,6%

Fumar durant l'embaràs s'associa amb un augment del risc de part prematur (Odds ratio 1,2-1,5). No obstant això, deixar de fumar al principi de l'embaràs neutralitza aquest risc, és a dir, torna a ser el de la població general.



2.8 Tècniques de reproducció assistida. ¹¹

S'inclouen les FIV i tots els tipus d'inducció a l'ovulació. Odds ratio del 1,7 per PPT < 37 setmanes i 2,12 per PPT < 32 setmanes

Aquest augment no només s'observa en gestacions gemel·lar si no també en gestacions úniques.

2.9 Espai intergenèsic ¹²

Tot i que tradicionalment s'havia considerat que intervals intergenèsics extrems (molt curt o molt llargs) incrementaven el risc de presentar un PPT, un estudi recent evidencia que, quan s'analitzen les dades de manera que una mateixa dona és el seu propi control aquesta relació no és significativa. Això suggereix que els factors que condicionen el risc de tenir una complicació obstètrica depenen principalment de les característiques individuals de cada dona, i per tant són constants o relativament constants en els embarassos posteriors d'una mateixa dona. Per això, l'espai intergenèsic podria ser un important factor de confusió en l'avaluació del risc de tenir un resultat perinatal advers.

2.10 Vaginosi bacteriana ¹³

Diversos estudis demostren que el tractament precoç de la VB abans de les 22 setmanes disminueix el risc de PPT.

2.11 Vanishing twin ¹⁴

En gestacions on es produeix una pèrdua d'un dels bessons (efecte vanishing twin) el risc de PPT augmenta. Aquest risc augmenta a més edat gestacional on es produeix la pèrdua, especialment a partir de la setmana 12 (augment x 3-4)

2.12 Periodontitis.

Les dones amb malaltia periodontal tenen un major risc de part preterme que no es redueix amb la cura periodontal, el que suggereix la susceptibilitat compartida en lloc d'una relació causa-efecte.



2.13 Hematoma subcoriònic al 1r i 2n T ¹⁵⁻¹⁷

Tradicionalment la metrorràgia durant el 1r trimestre s'ha associat a mals resultats perinatals, entre ells el PPT. En canvi, estudis recents i un metaanàlisi suggereixen que tot i que hi ha una associació entre la presència d'un hematoma subcoriònic i mals resultats perinatals com el PPT, una relació causal no pot ser definitivament confirmada. De fet, quan s'analitza el subgrup de pacients amb metrorràgia, aquest risc no varia. Per tant seria la presència d'un hematoma subcoriònic i no el fet de presentar clínicament una metrorràgia el que estaria relacionat amb el PPT.

Factor de risc	Odds ratio
Antecedent PPT	5
Raça negra	1,5
Patologia cervical	2,61 < 37 s
Malformacions uterines	
Edat	> 35 anys OR:1,41 < 32 s > 40 anys OR:1,64 < 32 s
IMC<19.8	
Tabac	1,2-1,5
Vanishing twin	
Hematoma subcoriònic	< 37 set OR:1,40
Tècniques reproducció assistida	2.12 < 32 s
Lcx< 25 mm abans de les 24 setmanes	6,13

3. AVALUACIÓ DEL RISC DE PART PRETERME

3.1. LONGITUT CERVICAL ¹⁸⁻²⁵

Hi ha varis factors de risc que ens permeten detectar el grup de pacients que tindran més risc de presentar un PPT i que per tant, es podrien beneficiar d'un control obstètric més individualitzat. Malauradament, la majoria de PPT es produeixen en pacients nul·líparas i sense factors de risc, pel que l'avaluació del risc basada únicament en els factors de risc clínics (antecedents de PTB, conització prèvia...) no és útil per identificar la major part de pacients que acabaran tenint un PTB.

La longitud cervical ecogràfica al segon trimestre és el predictor més important de part prematur (RR: 6.13) i ha demostrat ser una bona eina per tal de detectar aquelles pacients que a priori no presentaven risc (ni per antecedents ni altres factors de risc).



Aproximadament el 30% de les pacients amb “cèrvix curt” als 2n trimestre tindran un PPT.

D'altra banda, estudis recents demostren que les pacients de “baix risc” amb un cèrvix curt en l'ecografia de segon trimestre, independentment de si tenen antecedents de PPT, poden ser candidates a intervencions terapèutiques. 26-29

TABLE
Predicted probability of delivery before week 32 by cervical length (millimeters) and gestational age in weeks at time of measurement

Cervical length, mm	Week of pregnancy													
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
0	76.3	73.7	70.9	67.9	64.7	61.4	58.0	54.5	51.0	47.5	44.0	40.5	37.2	33.9
5	67.9	64.8	61.5	58.1	54.6	51.1	47.6	44.0	40.6	37.2	34.0	30.9	28.0	25.2
10	58.1	54.7	51.2	47.6	44.1	40.7	37.3	34.1	31.0	28.0	25.3	22.7	20.3	18.1
15	47.7	44.2	40.7	37.4	34.1	31.0	28.1	25.3	22.7	20.4	18.2	16.2	14.3	12.7
20	37.4	34.2	31.1	28.1	25.4	22.8	20.4	18.2	16.2	14.4	12.7	11.2	9.9	8.7
25	28.2	25.4	22.8	20.4	18.2	16.2	14.4	12.7	11.3	9.9	8.7	7.7	6.7	5.9
30	20.5	18.3	16.3	14.4	12.8	11.3	9.9	8.7	7.7	6.7	5.9	5.2	4.5	3.9
35	14.5	12.8	11.3	10.0	8.8	7.7	6.8	5.9	5.2	4.5	4.0	3.5	3.0	2.6
40	10.0	8.8	7.7	6.8	5.9	5.2	4.5	4.0	3.5	3.0	2.6	2.3	2.0	1.7
45	6.8	5.9	5.2	4.5	3.9	3.4	3.0	2.6	2.3	2.0	1.7	1.5	1.3	1.1
50	4.6	4.0	3.5	3.0	2.6	2.3	2.0	1.7	1.5	1.3	1.2	1.0	0.9	0.8
55	3.0	2.7	2.3	2.0	1.8	1.5	1.3	1.2	1.0	0.9	0.8	0.7	0.6	0.5
60	2.0	1.8	1.5	1.3	1.2	1.0	0.9	0.8	0.7	0.6	0.5	0.4	0.4	0.3

Reproduced, with permission, from Berghella et al.⁵⁹

Iams. Care for women with prior preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2010.

Tot i així la mesura de la longitud cervical presenta en general baixa sensibilitat i baix valor predictiu positiu (varia en funció de si hi ha factors de risc o no). La seva importància rau en el seu alt valor predictiu negatiu (88-92%).

La prevalença del cèrvix curt (≤ 25 mm) en la població general és d'un 2,5% aproximadament. La introducció del cribratge universal de la longitud cervical al segon trimestre permetrà estimar un risc específic de PPT per a cada pacient basat en la història obstètrica i mesura de la longitud cervical, augmentant la sensibilitat d'un 38% (història clínica) fins a un 69% (factors de risc + Lcx)

Recomanacions per mesurar la Lcx

- Bufeta buida
- Transductor a fons de sac anterior



- Tall sagital de tot el canal cervical
- No fer pressió amb el transductor
- Ampliar la imatge fins que el cèrvix ocupi 2/3 parts de la pantalla
- Assegurar que OCI i OCE es veuen clarament
- Mesurar el cèrvix a través del canal endocervical entre OCE i OCI
- Obtenir 3 mesures, registrar la més curta
- Aplicar pressió suprapúbica 15 segons i tornar a fer 3 mesures, registrant la més curta
- Donat que poden existir fenòmens dinàmics del cèrvix (vertaderes modificacions cervicals al llarg de l'exploració, amb canvis en la Lcx > 5 mm), el temps d'exploració hauria de durar com a mínim 5 minuts.

3.2 MARCADORS BIOQUÍMICS

La mesura de la longitud cervical combinada amb marcadors bioquímics millora la identificació de les pacients amb risc de PPT imminent en pacients amb un episodi d'APP. Com la longitud cervical però, la importància d'aquestes proves rau en els seu alt VPN.

Dels marcadors disponibles, la fibronectina fetal ha estat la més àmpliament estudiada. La determinació quantitativa de la fFN en pacients asimptomàtiques amb risc de PPT podria millorar la detecció que amb els actuals kits qualitius.

No hi ha estudis que demostrin millor predicció de PPT utilitzant proves de detecció cervical de phosphorylated insuline-like growth factor (pIGFBP-1) i placentar alfa microglobulina (PAMG) en pacients asimptomàtiques (ni d'alt ni baix risc) i per tant de moment no seran utilitzades com a mètode de cribratge .

4. INTERVENCIONS PROFILÀCTIQUES

4.1 PROGESTERONA ³⁰⁻³⁶

La progesterona exerceix efectes no només a nivell del miometri i les membranes cora amniòtiques si no que també a nivell del cèrvix.

El mecanisme pel qual el bloqueig de l'acció de la progesterona pot induir canvis a nivell cervical és complex. De fet, el mecanisme d'acció exacte de la progesterona en la prevenció el part preterme no es ben conegut.



Actualment no hi ha prou evidència sobre la indicació de la progesterona (via vaginal o oral) com a profilaxi de PPT en gestants únicament pels antecedents.

Estudis clínics randomitzats han demostrat que la progesterona vaginal redueix significativament la taxa de PPT i la mortalitat i morbiditat neonatal en dones amb *cèrvix ecogràficament curt* independentment de la seva història obstètrica.

Per tant en aquests moments s'indicarà tractament amb progesterona vaginal 200 mg/d en els següents casos:

- Pacients de risc en seguiment a la UP a qui es detecti una Lcx \leq 25mm
- Pacients de baix risc a qui es detecti una Lcx \leq 25mm en l'ecografia del segon trimestre

4.2 CERCLATGE ³⁷⁻⁴¹

La literatura actual confirma el que anteriorment ja s'havia publicat, el cerclatge no permet una prevenció eficaç del PPT en totes les gestants amb *cèrvix ecogràficament curt*.

No obstant, en el subgrup de pacients amb antecedents de part preterme espontani o pèrdua de segon trimestre (16-24 set), la realització d'un cerclatge sí mostra reducció significativa del 30% de la taxa de PPT < 35 set i de la mortalitat i morbiditat neonatal.

Actualment s'ha demostrat que el cerclatge indicat únicament per factors de risc és igual d'efectiu que el seguiment ecogràfic de la Lcx, indicant el cerclatge només en els casos en que es detecti un *cèrvix curt*.

Les gestants a qui es va indicar ecogràficament un cerclatge en gestació anterior tenen resultats similars en gestacions posteriors tant si reben un seguiment ecogràfic de la longitud cervical com si se'ls fa un cerclatge electiu només per antecedents.

Menys del 50% de les gestants amb antecedents de cerclatge monitoritzades mitjançant la longitud cervical requeriran un nou cerclatge en gestacions posteriors.

Donat que la progesterona vaginal es considera actualment el fàrmac de primera línia per la prevenció de PPT, es reservarà el cerclatge per aquelles pacients de menys de 26



setmanes, amb antecedents de PPT que malgrat l'administració de progesterona presenten un escurçament progressiu del cèrvix.

El cerclatge electiu (basat només en factors de risc) quedarà doncs reservat:

- les gestants amb antecedents de ≥ 3 parts preterme < 34 set i/o ≥ 2 pèrdues de segon trimestre (16-24 setmanes) .
- les gestants amb antecedents d'una pèrdua de segon trimestre o inici del tercer després d'una conització

4.3 PESSARI 42-44

Recentment s'han realitzat 3 estudis randomitzats per avaluar l'efectivitat del pessari per prevenir el PPT en pacients asimptomàtiques amb gestacions úniques i $Lcx \leq 25$ mm. Mentre un aconsegueix reduir significativament la taxa de PPT < 34 setmanes, els altres dos no demostren aquesta reducció. Hi ha diferències metodològiques força significatives entre els diferents estudis publicats que podrien explicar les diferències en els seus resultats. D'una banda, les poblacions estudiades presenten probablement una considerable heterogeneïtat i dissemblança pel que fa als factors clínics materns. D'altra banda, un dels treballs ha reportat una alta taxa de retirada del pessari . Així mateix, la manca d'un model d'entrenament específic del personal que participava en l'estudi tant en la inserció com en el seguiment ecogràfic i clínic de la pacient podrien explicar les diferències en els resultats.

Nosaltresensem que en el grup de gestants amb gestació única, asimptomàtiques i amb $Lcx \leq 25$ mm la col·locació d'un pessari pot ser una bona eina de segona línia després de la progesterona tant en gestants amb antecedents com sense.

En els casos en que s'hagi produït una APP clínica (dinàmica uterina i canvis cervicals), el pessari cervical a l'alta, és una de les opcions terapèutiques a contemplar, donat que els estudis que han avaluat l'eficàcia de la progesterona vaginal en aquests casos no han tingut els resultats esperats.

S'espera que finalitzaran en els propers anys grans estudis que compararan les dues estratègies o bé la combinació d'ambdues.⁴⁵⁻⁴⁷



En resum doncs, en quant a la prevenció del PPT, actualment les recomanacions de la FIGO són:

- Realitzar screening ecogràfic de la longitud cervical a totes les pacients entre les 19-23.6 setmanes (pot ser realitzada durant l'ecografia morfològica)
- Les pacients amb $Lx \leq 25$ mm diagnosticades al 2n trimestre se'ls ha d'oferir progesterona vaginal per la prevenció del PPT i de la morbimortalitat neonatal
- El cribratge universal i l'administració de progesterona és un model cost-efectiu per a la prevenció del PPT

4.4 ALTRES

Tot i que freqüentment es recomana realitzar repòs a les gestants amb antecedents de PPT, no hi ha evidència que doni suport a aquesta recomanació. Pot causar disminució de la massa muscular i augmentar el risc tromboembòlia. Per tant, no es recomanarà fer a repòs a les pacients clínicament asimptomàtiques, independentment de la longitud cervical o del motiu de risc de PPT.

No hi ha evidència que la ingesta d'àcids grassos omega-3 redueixin el risc de PPT.

5. PROPOSTA DE PROTOCOL

5.1 PACIENTS SUSCEPTIBLES DE SER SEGUIDES A LA UNITAT DE PREMATURITAT

A la unitat de cribratge de 1r trimestre s'avaluaran els FR de cada pacient.

Si presenten FR: es derivaran a la UP, on es farà la primera visita entre les 15-16 setmanes.

Si no presenten FR: control obstètric habitual + Lcx a les 20-22 setmanes.

1. pacients amb antecedents de part preterme entre les 16 i 34 setmanes. No queden incloses les indicacions mèdiques de prematuritat
2. pacients amb els següents factors de risc:
 - a. malformacions uterines
 - b. antecedents de cirurgies uterines cervicals



- c. gestacions inicialment gemel·lars on s'ha confirmat la pèrdua d'un dels bessons (vanishing twin)
3. pacients amb longitud cervical ≤ 25 mm a l'ecografia de cribratge de les 20-22 setmanes
 4. pacients amb algun episodi d'APP o RPM en l'actual gestació
 5. pacients amb simptomatologia d'APP però amb Lcx normals (pacients que han anat a UCIEs)
 6. metrorràgies de 2n i 3r trimestre
 7. visita post part de pacients que han presentat un part preterme

5.2 ESTRATÈGIA TERAPÈUTICA

Pacients de baix risc: 1 mesura de la longitud cervical a les 20-22 setmanes.

- Si Lcx és ≤ 25 mm la gestant serà derivada a la UP.
- S'iniciarà tractament amb progesterona via vaginal 200mgr/d fins la setmana 36.
- Es monitoritzarà la longitud cervical en funció de l'evolució (cada 1 o 2 setmanes)
- Si es produeix escurçament cervical (> 5 mm), valorar col·locació de pessari cervical. NO cerclatge.
- Es realitzarà cultiu SGB a les 34-35 setmanes, o abans segons el grau d'escurçament cervical
- Visita amb llevadora d'alt risc per assessorament

Pacients d'alt risc: seguiment a la UP.

- La derivació es realitzarà cap a les 15-16 setmanes (després del cribratge de 1r T)
- Mesura de la Lcx cada 2 setmanes (o de forma setmanal en funció del risc i l'evolució) a partir de les 16 setmanes fins 2 setmanes després de l'edat gestacional en que es va produir l'últim antecedent.
- Cribratge de la vaginosi bacteriana a les 16 setmanes. Si el Gram confirma el diagnòstic, es realitzarà tractament amb clindamicina 300mgr/12h via oral durant 5 dies.
- Si la Lcx ≤ 25 mm s'iniciarà tractament amb progesterona via vaginal 200mgr/d fins la setmana 36



- Si malgrat progesterona es produeix escurçament cervical, valorar cerclatge en el grup de pacients amb antecedents si l'edat gestacional és <26 setmanes. Si altres factors de risc o bé >26 setmanes, valorar pessari.
- Es realitzarà cultiu SGB a les 34-35 setmanes, o abans segons el grau d'escurçament cervical
- Visita amb llevadora d'alt risc per assessorament

Pacients de molt alt risc: seguiment a la UP

- gestants amb antecedents de ≥ 3 parts preterme <34 set i/o ≥ 2 pèrdues de segon trimestre (16-24 setmanes) .
- gestants amb antecedents d'una pèrdua de segon trimestre o inici del tercer després d'una conització

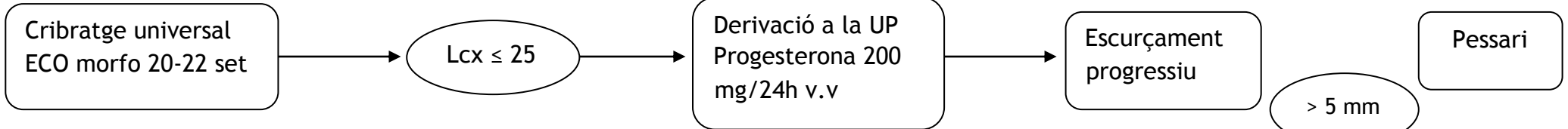
Es realitzarà un cerclatge electiu.

Pacients amb conització:

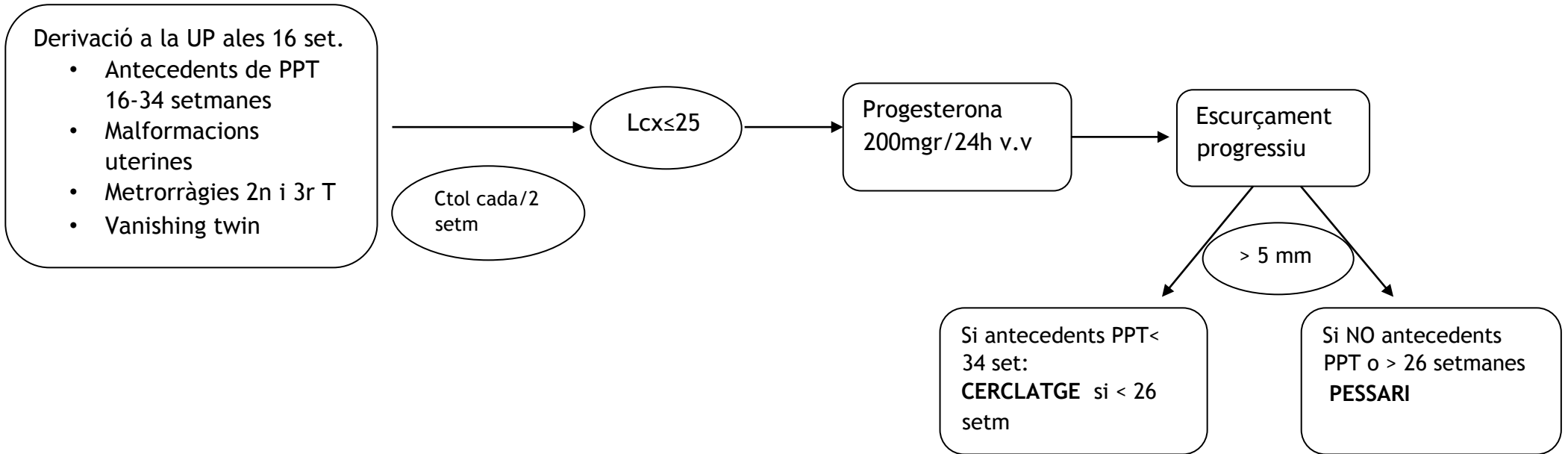
- mesura a les 16 setmanes:
 - ✓ si $Lcx \leq 30$ mm serà derivada a la UP
 - ✓ si $Lcx > 30$ mm es realitzarà nova mesura com a la població general a les 20-22 set
- mesura de la longitud cervical a les 20-22 setmanes
 - ✓ Si $Lcx \leq 25$ mm la gestant serà derivada a la UP (circuit d'alt risc)
 - ✓ Si $Lcx \leq 25$ mm : retorn al circuit normal



GESTANTS DE BAIX RISC



GESTANTS D'ALT RISC





6. BIBLIOGRAFIA

1. R. Romero. The preterm parturition síndrome .BJOG 2006; 113 (Suppl.3):17-42.
2. CY. Spong. Predicition and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. Obstetrics and Gynecology. 2007;110:405-15.
3. JD Iams. Care for womwn with prior preterm birth- AJOG. Aug 2010: 89-100.
4. L. Bloom. Recurrence of Preterm Birth in Singleton and Twin Pregnancies. SEP 2001 VOL. 98, NO. 3: 379-85.
5. AS. Miller. The association between cervical excisional procedures, midtrimester cervical length, and preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2014;211:242.e1-4.
6. SN. Conner. Loop Electrosurgical Excision Procedure and Risk of Preterm Birth.A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol 2014;123:752-61.
7. Pils S. Sequential cervical length screening in pregnancies after LLETZ conisation: a retrospective analysis. BJOG 2014;121:457-63.
8. M. Jakobsson. Loop Electrosurgical Excision Procedure and the Risk for Preterm Birth Obstet Gynecol 2009;114:504-10.
9. Hua M. Congenital uterine anomalies and adverse pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol 2011;205:558.e1-5.
10. Moore E. Relationship of trimester-specific smoking patterns and risk of preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2016;215:109.e1-6.
11. Jiabi Qin. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. Fertility and Sterility® Vol. 105, No. 1, January 2016: 73-85.
12. Gillian E. Hanley. Interpregnancy Interval and Adverse Pregnancy Outcomes. An Analysis of Successive Pregnancies. Obstet Gynecol 2017;129:408-15.
13. Ronald F. Lamont. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. Sep;205(3):177-90.
14. L. Zhou et al. Analysis of pregnancy outcomes for survivors of the vanishing twin syndrome after in vitro fertilization and embryo transfer. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 203 (2016) 3935-6.
15. Methodius G. Tuuli. Perinatal Outcomes in Women With Subchorionic Hematoma. A Systematic Review and Meta-Analysis Obstet Gynecol 2011;117:1205-12.
16. Shayna M. Norman. Ultrasound-Detected Subchorionic Hemorrhage and the Obstetric Implications. Obstet Gynecol 2010;116:311-5.
17. Palatnik A, Grobman WA. The relationship between first-trimester subchorionic hematoma, cervical length, and preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2015;213:403.e1-4.
18. K. Hughes. Cervical length as a predictor for spontaneous preterm birth in high-risk singleton pregnancy: current knowledge. Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 48: 7-15.
19. Maria Teresa Mella, MD, and Vincenzo Berghella, MD. Prediction of Preterm Birth: Cervical Sonography. Semin Perinatol 33:317-24.



20. K.O Kagan. How to measure cervical length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 358-62.
21. Vincenzo Berghella. Gestational Age at Cervical Length. Measurement and Incidence of Preterm Birth. *Obstet Gynecol*. Aug 2007. VOL. 110, NO. 2, PART 1.
22. J. M. G. Crane. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 579-87.
23. M. S. To. Cervical assessment at the routine 23-week scan: standardizing techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 217-9.
24. M. S. To. Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 362-7.
25. E. Celik. 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: 549-54.
26. A.G. Cahill. 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.
27. S. Campbell. Universal cervical-length screening and vaginal progesterone prevents early preterm births, reduces neonatal morbidity and is cost saving: doing nothing is no longer an option. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 1-9.
28. S. Parry, Simhan H, Elovitz M, Iams J. Universal maternal cervical length screening during the second trimester: pros and cons of a strategy to identify women at risk of spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Aug;207(2):101-6.
29. Kelly M. Orzechowski A Universal Transvaginal Cervical Length Screening Program for Preterm Birth Prevention. *Obstet Gynecol* 2014;124:520-5.
30. R. Romero. Prevention of spontaneous preterm birth: the role of sonographic cervical length in identifying patients who may benefit from progesterone treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 675-86.
31. G. Saccone. Vaginal progesterone vs intramuscular 17 α -hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singleton gestations: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 315-21.
32. E. Oler. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing 17 α -hydroxyprogesterone caproate and vaginal progesterone for the prevention of recurrent spontaneous preterm delivery. *Int J Gynecol Obstet* 2017; 1-5.
33. E. Fonseca. Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix. *N Engl J Med* 2007;357:462-9.
34. S. Hassan. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 18-31.
35. R. Romero. 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.



36. R. Romero. Vaginal progesterone decreases preterm birth ≤ 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 308-17.
37. Vincenzo Berghella . Cerclage for Short Cervix on Ultrasonography in Women With Singleton Gestations and Previous Preterm Birth. A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol* 2011;117:663-71.
38. Vincenzo Berghella. Cervical Length Screening With Ultrasound-Indicated Cerclage Compared With History-Indicated Cerclage for Prevention of Preterm Birth . *Obstet Gynecol* 2011;118:148-55.
39. Anju Suhag. Prior Ultrasound-Indicated Cerclage Comparison of Cervical Length Screening or History-Indicated. Cerclage in the Next Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;126:962-8.
40. Nicola Vousden . Prior ultrasound-indicated cerclage: how should we manage the next pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 188:129-32.
41. Vincenzo Berghella. Cerclage for Short Cervix on Ultrasound in Singleton Gestations without Prior Spontaneous Preterm Birth: a Systematic Review and Meta-analysis of Trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Mar 10. doi: 10.1002/uog.17457. [Epub ahead of print]
42. M. Goya. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:1800-6.
43. Kypros H. Nicolaides. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. *N Engl J Med* 2016;374:1044-52.
44. Shuk Yi Annie Hui. Cerclage Pessary for Preventing Preterm Birth in Women with a Singleton Pregnancy and a Short Cervix at 20 to 24 Weeks: A Randomized Controlled Trial. *Am J Perinatol*. 2013;30:283-8.
45. Cervical Pessary vs Vaginal Progesterone in Preventing Preterm Birth Among Women Presenting With Short Cervix: an Open-label Randomized Controlled Trial. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02470676*.
46. Cabrera-Garcia L, Cruz-Melguizo S, Ruiz-Antorán B, Torres F, Velasco A, Martínez-Payo C, et al. Evaluation of two treatment strategies for the prevention of preterm birth in women identified as at risk by ultrasound (PESAPRO Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015 Sep 25;16:427.