Universitat Autònoma de Barcelona

# MILLORES EN LES ESTRATÈGIES DE PREVENCIÓ DE LA PREMATURITAT

**Mireia Vargas Buján**

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons: http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons: http://es.creativecommons.org/blog/licencias/

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license: https://creativecommons.org/licenses/?lang=en

**TESI DOCTORAL**

# MILLORES EN LES ESTRATÈGIES DE PREVENCIÓ DE LA PREMATURITAT


Doctorand:
**Mireia Vargas Buján**

Directora:
**Dra. María Goya Canino**
Doctora en Medicina i Cirurgia
Universitat Autònoma de Barcelona

Tutor:
**Prof. Lluís Cabero i Roura**
Catedràtic Emèrit del Departament d'Obstetrícia i Ginecologia
de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

**DEPT. DE PEDIATRIA, OBSTETRÍCIA, GINECOLOGIA I MEDICINA PREVENTIVA**
Facultat de Medicina - Universitat Autònoma de Barcelona


Barcelona, 2022

Na Maria M. Goya Canino

CERTIFICA

Que la Tesi Doctoral “MILLORES EN LES ESTRATÈGIES DE PREVENCIÓ DE LA PREMATURITAT”, elaborada per na Mireia Vargas Buján i dirigida per la sotasignant és apta per a ésser defensada davant del Tribunal corresponent, per a optar al títol de Doctor en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia atorgat pel Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva i Salut Pública de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, i per tal que consti als efectes oportuns, signa la present.

María Goya Canino

Doctorand, Mireia Vargas Buján
A Barcelona, gener 2022

**DIRECTORA:**

**Dra. María Goya Canino**

Doctora en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia per la Universitat Autònoma de Barcelona.

Professora associada a l'àrea d'Obstetrícia i Ginecologia del Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva i Salut Pública de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Investigadora en Medicina Materna i Fetal de l'àrea d'Obstetrícia Pediatria i Genètica del Vall d'Hebron Institut de Recerca.

Facultativa especialista en Medicina Materna i Fetal de l'Hospital Universitari de Vall d'Hebron de Barcelona.

**TUTOR:**

**Prof. Lluís Cabero i Roura**

Doctor en Medicina i Cirurgia i en Ciències i Biologia per la Universitat Autònoma de Barcelona.

Catedràtic emèrit del Departament d'Obstetrícia i Ginecologia de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Investigador en Medicina Materna i Fetal de l'àrea d'Obstetrícia Pediatria i Genètica del Vall d'Hebron Institut de Recerca.

President de la Societat Espanyola de Ginecologia i Obstetrícia (1995-2003).

*Als meus pares,*

*pel seu amor i la seva incondicionalitat.*

# AGRAÏMENTS

Les primeres paraules d'agraïment han de ser per a les nostres pacients, dones moltes vegades amb antecedents obstètrics molt desafortunats i que malgrat tot, dipositen la confiança en nosaltres i en la investigació per aconseguir la fita de la maternitat. Així, que gràcies a elles, que entenen que el mètode científic és el que ens permet avançar i fer una medicina millor.

Als companys de Vall d'Hebron per l'acollida durant cinc anys i mig; ha estat tot un privilegi formar part d'aquest Servei i poder aprendre al vostre costat.

A la Dra. Carreras, per confiar en mi i permetre'm formar part de l'equip; sé que en aquesta decisió hi va intervenir la valoració de la Dra. Sílvia Arévalo, que es va fixar en mi durant la meva primera estada a la Unitat de Medicina Fetal, d'ella en remarcaria seu tracte extraordinàriament humà amb les pacients i el seu caràcter proper i afable que fan que sigui un luxe poder-la tenir com a consultora.

Al Dr. Manel Mendoza, que ha estat com el meu "R gran" del doctorat, té una capacitat de treball i una projecció infinita. Tot i que ell no ho recordava, va ser la primera persona que em va deixar cosir la fàscia en una cesària, era l'any 2011, jo era estudiant de Medicina i ell R2. Temps després hem acabat sent companys de feina i com amb la Dra. Itziar García, sempre han estat a la consulta del costat disposats a ajudar-me.

A la Dra. Nerea Maiz per la seva ajuda titànica en l'anàlisi estadística i la revisió dels articles.

A la Mar Jiménez-Quesada pel seu assessorament lingüístic en la redacció dels articles.

A la Dra. Maria Goya, pel seu acte de fe inicial, ja que sense conèixer-nos em va acceptar com a becària de la Unitat de Prematuritat. Té totes les qualitats per ser una líder: ordenada, pragmàtica, justa, comprensiva i amb una disciplina extrema. La seva "libreta de tareas" no es buida mai, sempre pensant en el següent projecte amb una passió i ganes incombustibles. Tots aquests anys al seu costat, no només han estat de progrés professional, sinó que també personal, compartint resiliència i comprovant que al final, qui persisteix i es manté ferm en les seves conviccions pot aconseguir el què es proposi. Mai et podré agrair prou l'oportunitat que em vas concedir i tot el que he arribat a aprendre estant al teu costat, ha estat un veritable plaer.

A l'Eugènia García i a la Paz García, que com ja us havien dit anteriorment, sou les nostres companyes a les trinxeres de les consultes d'ARO, gràcies per cuidar-me tant.

Als meus companys de l'Hospital de Manresa, els que primer van ser els meus adjunts i que m'han vist créixer i fer-me l'especialista que sóc avui. Mencionar especialment el Dr. Ramon Santisteve, el meu tutor durant la residència, avui, molts cops, company de guàrdia, agrair-li el seu recolzament i consells. A l'increïble equip amb el que tinc el plaer de compartir les guàrdies, sense ells les nits serien molt més feixugues. També, a les meves companyes de residència, l'Alda Amela, l'Alícia Maldonado i la Marta Miserachs, avui ja no "R grans" o "R petites" sinó amigues.

I finalment als imprescindibles:
Al meu pare, per ser el millor exemple de treballador incansable, pel seu caràcter conciliador i comprensiu i per la seva racionalitat que tantes vegades necessito.
A la meva mare, el meu referent, gràcies per fer-me veure cada dia que quan la teva feina t'apassiona ets molt afortunat i ser el clar exemple que mai s'ha de perdre la fam de seguir aprenent.
Al meu germà, l'altra meva meitat, que tot i ser antagònics, sempre m'ha donat suport i molts dels millors consells que mai he rebut.
Al Dani, pel seu suport incondicional, per acompanyar-me sempre, per la seva serenitat en els moments de caos i per ser els fonaments de tot allò que som, serem i farem.
A la meva colla d'amics, a tots ells, amb els que comparteixo la vida des de que tinc memòria i que quan es necessiten són la millor xarxa de seguretat.
Gràcies per ser-hi incondicionalment sempre!

Acabo els agraïments posant en valor la figura del jove investigador, excel·lents professionals que per la seva vocació i compromís accepten condicions indignes tant laborals com econòmiques. Tots ells desenvolupen una tasca imprescindible per tal de continuar avançant.

Finalment, reivindicar la nostra professió, la obstetrícia, darrerament, una professió menystinguda i fins i tot criminalitzada. Mai hem l'esperit crític per tal de seguir millorant, però voldria que s'entengués que la nostra única finalitat és el benestar de les pacients i els seus fills, i que per això continuarem vetllant sempre.

Mireia Vargas Buján

Bagà, gener '22

*"La perseverança*

*és el secret de tots els triomfs".*

Víctor Hugo (1802-1885)

Escriptor

# ÍNDEX

Llistat d'abreviacions emprades ..... 10

**Part 1: INTRODUCCIÓ – PLANTEJAMENT GENERAL – JUSTIFICACIÓ DE LA TESI .. 12**

**1. Part preterme: concepte i epidemiologia ..... 13**

**2. Part preterme: classificació ..... 21**

**3. Part preterme espontani: patogènesi ..... 23**

3.1 Fisiologia de la gestació i el part ..... 23

3.2 Fisiopatologia del part preterme espontani ..... 26

3.2.1 Activació prematura de l'eix HHA matern o fetal ..... 27

3.2.2 Resposta inflamatòria exagerada / infecció ..... 28

3.2.3 Hemorràgia decidual ..... 32

3.2.4 Distensió uterina patològica ..... 34

**4. Cribratge i prevenció del part preterme ..... 36**

4.1 Factors de risc de part preterme ..... 36

4.1.1 Obstètrics ..... 38

4.1.2 Materns ..... 41

4.1.3 Sociodemogràfics – Estil de vida ..... 46

4.1.4 Altres ..... 51

4.2 Cribratge de part preterme ..... 53

4.2.1 Ecogràfic ..... 53

4.2.2 Bioquímic ..... 56

4.2.3 Infeccions ..... 57

4.3 Prevenció del part preterme ..... 58

4.3.1 Estratègies de prevenció secundària del part preterme ..... 59

4.3.1.1 Cerclatge cervical ..... 59

4.3.1.2 Progesterona ..... 62

4.3.1.3 Pessari ..... 63

**5. Pessari ..... 64**

**6. Microbiota ..... 73**

6.1 La microbiota en les diverses etapes de la vida de la dona ..... 73

6.2 L'estudi de la microbiota ..... 75

6.3 La microbiota vaginal ..... 76

6.4 La microbiota durant la gestació ..... 78

**7. Plantejament general i justificació de la tesi ..... 82**

**Part 2: HIPÒTESI ..... 84**

**Part 3: OBJECTIUS ..... 86**

**Part 4: PROJECTES D'INVESTIGACIÓ: MÈTODES I RESULTATS ..... 88**

NOPEX ..... 89

MICROBIOTA ..... 98

**Part 5: DISCUSSIÓ ..... 109**

NOPEX ..... 110

MICROBIOTA ..... 113

**Part 6: CONCLUSIONS ..... 115**

Bibliografia ..... 117

Annexos ..... 136

# LLISTAT D'ABREBIACIONS EMPRADES

| | |
|---|---|
| ACTH | Corticotropina |
| APP | Amenaça de part preterme |
| CLM | Cadena lleugera de miosina |
| CRH | Hormona alliberadora de corticotropina |
| CST | Tipus d'estat comunitari |
| DHEA | Dehidroepiandrostendiona |
| DNA | Àcid desoxiribonucleic |
| EG | Edat gestacional |
| EUA | Estats Units d'Amèrica |
| E2 | Estrògens |
| FdR | Factors de risc |
| FFN | Fibronectina fetal |
| FIV | Fecundació in viro |
| H | Hipòtesi |
| HHA | Hipotàlem-hipòfisi-adrenal |
| HIV | Virus de la immunodeficiència humana |
| IC | Interval de confiança |
| ICC | Coeficient de correlació interclasse |
| IQR | Rang interquartílic |
| IDESCAT | Institut d'Estadística de Catalunya |
| IMC | Índex de massa corporal |
| INE | *Instituto Nacional de Estadística* |
| *L.* | *Lactobacillus* |
| LC | Longitud cervical |
| LLETZ | *Large loop excision of the transformation zone* |
| LTA | Limfotoxina α |
| MMPs | Metal·loproteïnases de matriu |
| OCE | Orifici cervical extern |
| OCI | Orifici cervical intern |
| OMS | Organització Mundial de la Salut |
| OR | Odds ratio |
| PCR | Reacció en cadena de la polimerasa |

| | |
|---|---|
| qPCR | Reacció en cadena de la polimerasa quantitativa |
| PG | Prostaglandines |
| Pg | Progesterona |
| phIGFBP-1 | *Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1* |
| PNA | Pielonefritis aguda |
| PP | Part preterme |
| RCIU | Retard del creixement intrauterí |
| RNA | Àcid ribonucleic |
| rRNA | Àcid ribonucleic ribosomal |
| RPM | Ruptura prematura de membranes |
| RR | Risc relatiu |
| SD | Desviació estàndard |
| sg | Setmanes de gestació |
| TLR | Toll-like receptor |
| TNF | Factor de necrosi tumoral |
| TRA | Teràpia de reproducció assistida |
| TREM | Receptors de membrana de cèl·lules mieloides |
| UCI-N | Unitat de cures intensives neonatal |
| VPN | Valor predictiu negatiu |
| *vs.* | *versus* |

# PART 1

## INTRODUCCIÓ

## PLANTEJAMENT GENERAL

## JUSTIFICACIÓ DE LA TESI

# 1.- PART PRETERME: CONCEPTE I EPIDEMIOLOGIA

El part preterme (PP) és defineix segons la Organització Mundial de la Salut (OMS), com els nadons que neixen vius abans de completar les 37 setmanes de gestació (sg) (1).

S'aproxima que cada any 15 milions de nadons neixen de manera prematura (<37sg) i que en funció del país la taxa de prematuritat pot variar, abraçant una forquilla d'entre el 5 i el 18% (2).

Més del 60% dels naixements prematurs es produeixen a l'Àfrica i al sud d'Àsia, però el PP és realment un problema global. Als països amb ingressos més baixos, de mitjana, el 12% dels nadons neixen de manera prematura, metre que en els països més benestants aquest percentatge es redueix fins el 9% (1). *Figura 1.*

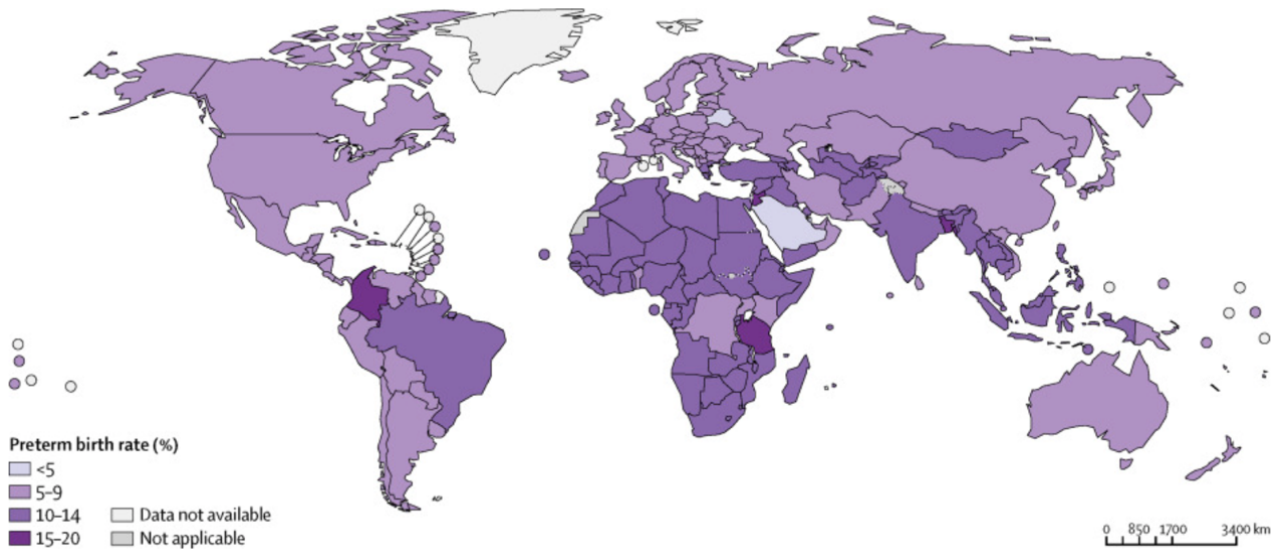



**Figura 1:** Taxa de part prematur estimada al 2014. Chawanpaiboon S. et al. *Global, regional amb national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis.* The Lancet, 2018.

La prematuritat i les complicacions que d'ella se'n deriven són la primera causa de mortalitat neonatal, sabent, que el risc de mort neonatal disminueix a mesura que augmenta l'edat gestacional (EG) al part en una relació no lineal. *Figura 2,3 i 4.*

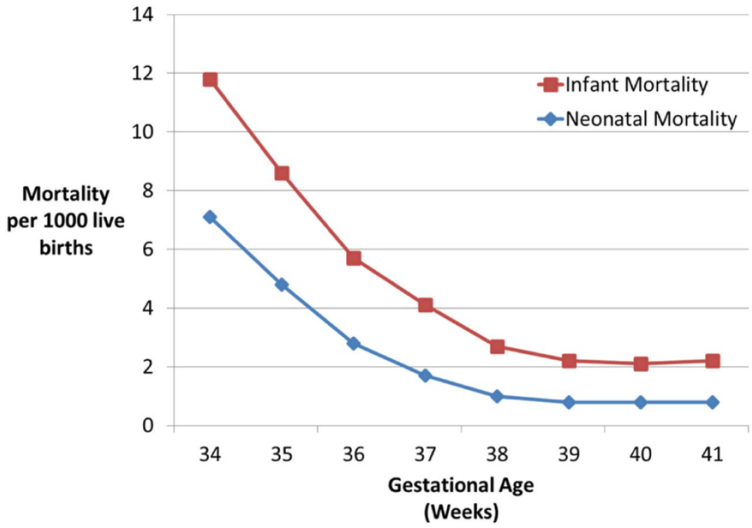



**Figura 2:** Mortalitat neonatal i infantil segons edat gestacional. Matthew A. et al. *Late preterm and early term birth: at-risk populations and targets for reducing such early births.* NeoReviews, 2017.

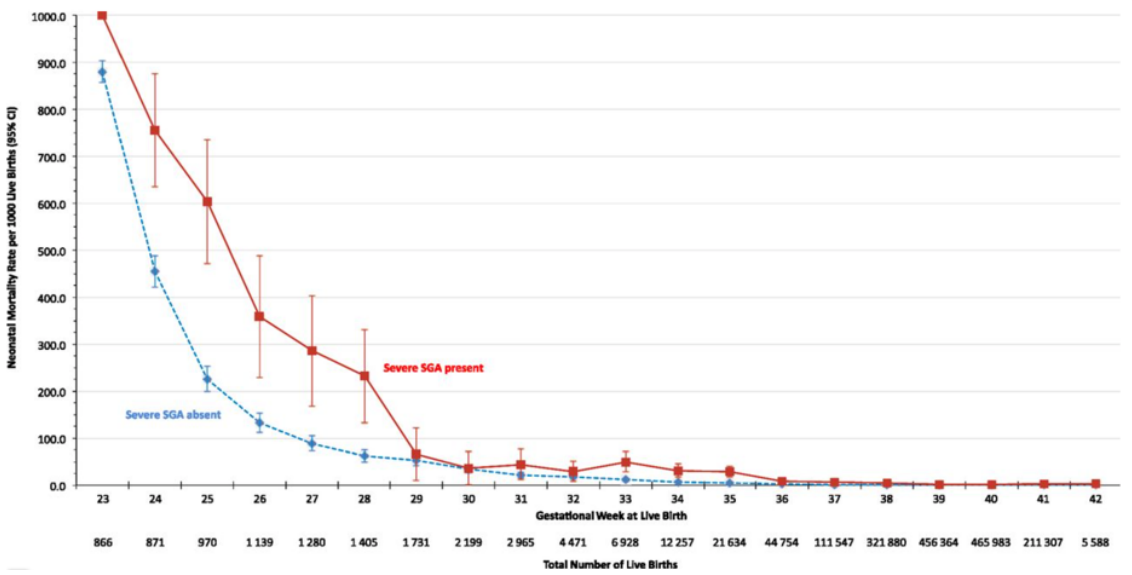



**Figura 3:** Mortalitat segons edat gestacional de nadons segons afectació o no de defecte del creixement. Ray JG. et al. *Mortality in Infants Affected by Preterm Birth and Severe Small-for-Gestational Age Birth Weight.* Pediatrics, 2017.

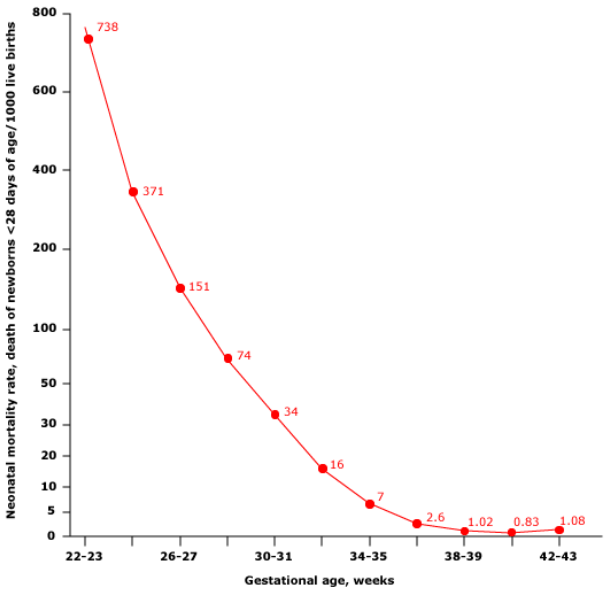



**Figura 4:** Mortalitat neonatal estratificada segons l'edat gestacional Alexander G.R. et al. *US Birth Weight/Gestational Age-Specific Neonatal Mortality: 1995–1997 Rates for Whites, Hispanics, and Blacks.* Pediatrics, 2003.

La prematuritat, a més, de ser la primera causa de mortalitat neonatal representa l'origen del 50% de les alteracions del neurodesenvolupament en la infantesa i comporta un augment del risc de malaltia crònica en l'edat adulta (3). El risc de complicacions, de nou, i tal i com ocorre en la mortalitat cau a mesura que augmenta l'EG. *Figura 5 i 6. Taula 1.*

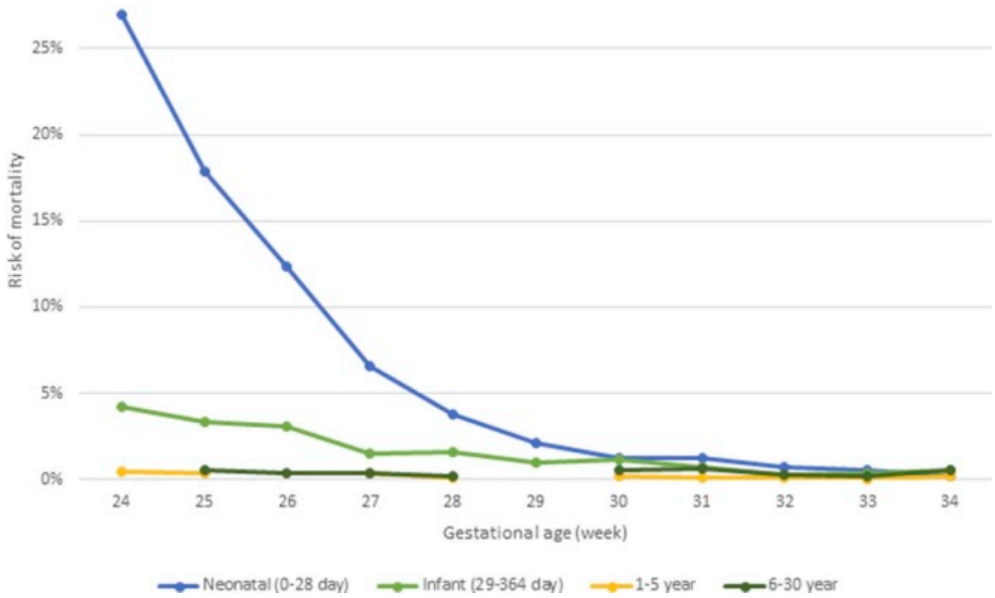



**Figura 5:** Risc de mortalitat a l'edat adulta segons l'edat gestacional al part. Srinivasjois R. et al. *Risk of mortality to aduthood according to gestational age birth.* The Journal of Pediatrics, 2017.

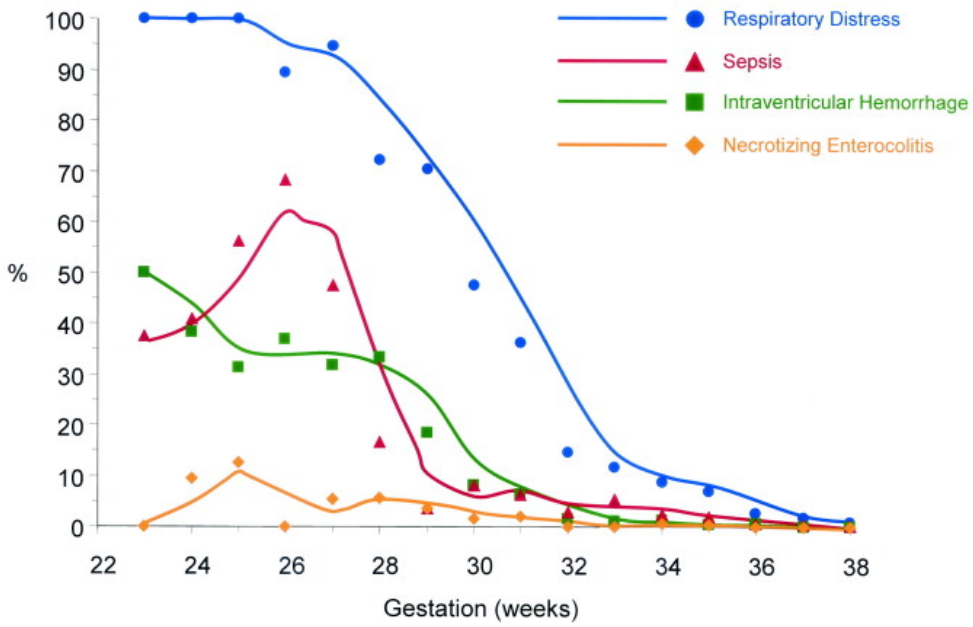



**Figura 6:** Morbiditat neonatal segons l'edat gestacional al part. Mercer B.M. *Preterm premature rupture of membranes.* Obstetrics and Gynecology, 2003.

Malgrat tot, encara que parlem de PP d'aquell que es produeix per sota de les 37sg, la maduresa fetal és un procés continu i cal tenir en compte que entre les 37+0 i les 38+6sg existeix un risc no despreciable de morbilitat respiratòria, hiperbilirrubinèmia, hipoglucèmia o dificultat en la lactància, és aquí, on rau la importància de programar les induccions electives, si és possible, després de la setmana 39+0 de gestació (4).

| Complicacions a llarg termini | | Exemples | Freqüència en els supervivents |
|---|---|---|---|
| **Efectes físics** | Dèficit visual | • Ceguesa o miopia magna secundària a retinopatia de la prematuritat<br>• Gran hipermetropia | 25% dels prematurs extrems<br>No despreciable en prematurs moderats amb oxigenoteràpia poc monitoritzada |
| | Dèficit auditiu | | 5-10% dels prematurs extrems |
| | Malaltia pulmonar crònica de la prematuritat | • Des de tolerància als esforços reduïda fins a requeriment d'oxigen domiciliari | Fins un 40% dels prematurs extrems |
| | Malaltia cardiovascular a llarg termini i malalties no transmissibles | • Hipertensió arterial<br>• Funció pulmonar disminuïda<br>• Asma bronquial<br>• Creixement reduït a la infantesa i sobrepès a l'adolescència | Encara pendent de quantificació |
| **Neurodesenvolupament i comportament** | Desordres lleus de les funcions executores | • Dificultats de l'aprenentatge, dislèxia, assoliment acadèmic disminuït | |
| | Retard moderat-sever del desenvolupament global | • Dèficit cognitiu moderat-sever<br>• Dèficit motor<br>• Paràlisi cerebral | Segons l'edat gestacional<br>Depenent de la qualitat assistencial |
| | Seqüeles psiquiàtriques o del comportament | • Trastorns per dèficit d'atenció i hiperactivitat<br>• Majors taxes d'ansietat/depressió | |
| **Efectes familiars, econòmics i socials** | Impacte a la família<br>Impacte als serveis sanitaris<br>Intergeneracional | • Psicosocial, emocional i econòmic<br>• Cost en salut (agut i de continuïtat<br>• Risc de PP en la descendència | Variable en factors de risc mèdics, incapacitat i estatus socioeconòmic |

**Taula 1:** Complicacions a llarg termini després d'un PP. Traducció de Lawn JE. et al. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. OMS.* 2012.

Segons dades extretes de l'*Instituto Nacional de Estadística* (INE), l'any 2020, en el conjunt de l'estat espanyol el PP va representar un 6% del total de parts (20209 PP/336741 total de parts) que es produeixen en el nostre medi (5), tot i que aquestes xifres poden arribar al 12,5% en centres de referència d'alta complexitat assistencial. *Figura 7.*

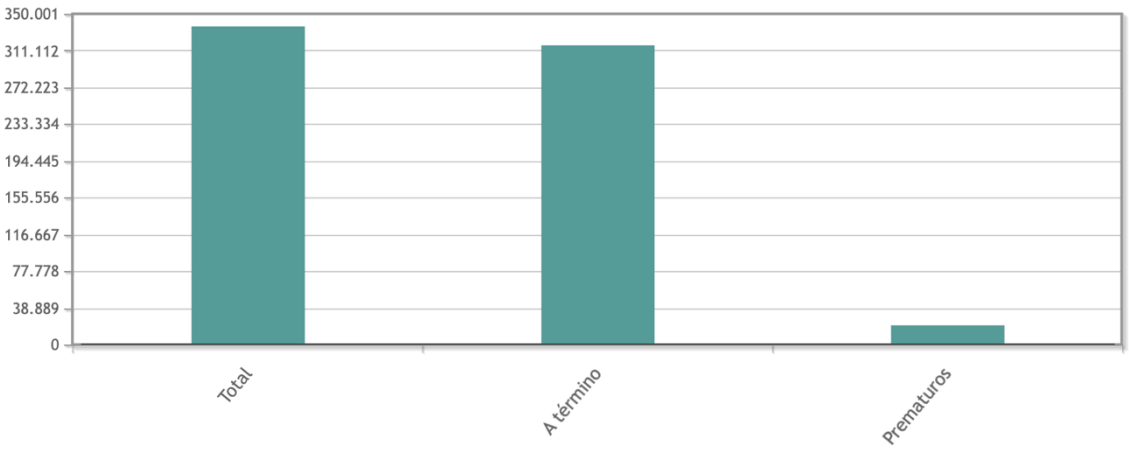



**Figura 7:** Total de parts a terme i preterme en el conjunt de l'estat Español. INE, 2020.

L'Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT), el registre a Catalunya, l'any 2020, informa de dades provisionals de 3113 PP sobre un total de 57203 parts que es tradueix en una taxa de prematuritat del 5,44% (6). *Taula 2.*

| | Menys de 15 anys | De 15 a 19 anys | De 20 a 24 anys | De 25 a 29 anys | De 30 a 34 anys | De 35 a 39 anys | De 40 a 44 anys | De 45 a 49 anys | De 50 anys i més | No hi consta | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Natural** | | | | | | | | | | | |
| a terme | 4 | 497 | 2.939 | 6.827 | 11.809 | 9.772 | 2.758 | 157 | 3 | 0 | **34.766** |
| prematur | 1 | 44 | 138 | 291 | 499 | 452 | 163 | 13 | 2 | 1 | **1.604** |
| no hi consta | 0 | 26 | 100 | 226 | 298 | 261 | 64 | 3 | 0 | 1 | **979** |
| **total** | **5** | **567** | **3.177** | **7.344** | **12.606** | **10.485** | **2.985** | **173** | **5** | **2** | **37.349** |
| **Cesària** | | | | | | | | | | | |
| a terme | 2 | 96 | 664 | 1.846 | 3.793 | 4.109 | 1.716 | 248 | 24 | 0 | **12.498** |
| prematur | 0 | 13 | 77 | 184 | 392 | 380 | 195 | 40 | 4 | 0 | **1.285** |
| no hi consta | 0 | 6 | 30 | 67 | 97 | 99 | 40 | 7 | 0 | 0 | **346** |
| **total** | **2** | **115** | **771** | **2.097** | **4.282** | **4.588** | **1.951** | **295** | **28** | **0** | **14.129** |
| No hi consta | 2 | 100 | 520 | 1.083 | 1.752 | 1.633 | 568 | 58 | 8 | 1 | **5.725** |
| **Total** | **9** | **782** | **4.468** | **10.524** | **18.640** | **16.706** | **5.504** | **526** | **41** | **3** | **57.203** |

**Taula 2:** Part segons edat de la mare, tipus de part i maturitat. IDESCAT. 2020.

Els efectes de la prematuritat en els nounats, en les seves famílies i en la societat fan que el PP esdevingui un problema de salut pública rellevant. Davant d'aquesta transcendència, crear una estratègia global per tal de reduir les morts neonatals per PP s'ha convertit en un objectiu prioritari per organitzacions internacionals com la OMS o les Nacions Unides.

Malgrat l'existència d'intervencions preconcepcionals o antenatals que han demostrat reduir el PP, les xifres de PP s'han mantingut invariables en les últimes dècades i les millores en els resultats de supervivència i morbilitat neonatal són degudes a les millores en el maneig del nounat prematur (7). *Figura 8 i 9.*

**Figura 8:** Evolució de la taxa de prematuritat a Catalunya 1998-2017. Indicadors de salut perinatal a Catalunya. Informe executiu. Any 2017.

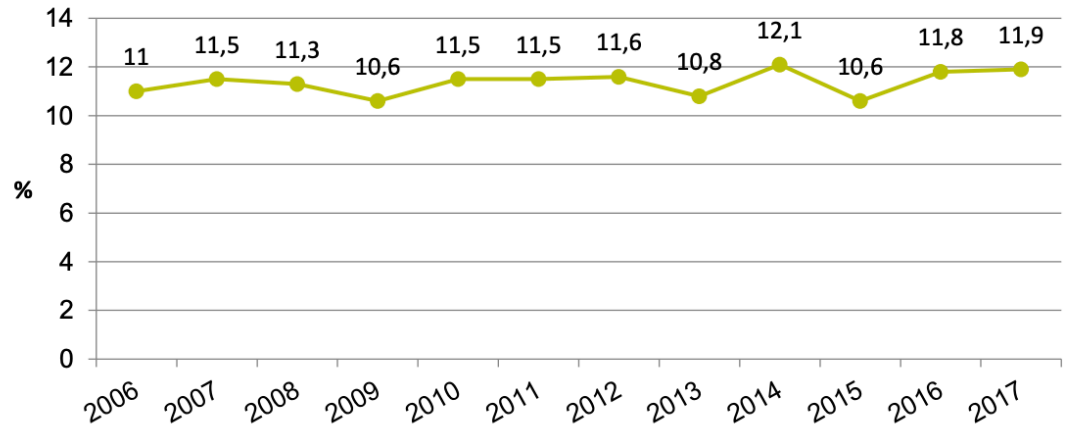



**Figura 9:** Evolució de la taxa de prematuritat extrema a Catalunya 2006-2017. Indicadors de salut perinatal a Catalunya. Informe executiu. Any 2017.

En quant a la població gemel·lar, s'assumeix una taxa de PP entre 5-6 vegades superior respecte de les gestacions úniques, amb una taxa de part <34sg al voltant del 15% (8)(9). *Taula 3.*

Les tècniques de reproducció assistida (TRA) han contribuït a un augment significatiu de la taxa de PP. El risc de PP que pot derivar del tractament de fertilitat es pot abordar millor amb l'educació dels professionals de la salut. A Austràlia i Nova Zelanda, la transferència d'embrions únics s'ha acceptat àmpliament, donant lloc a una taxa d'embaràs múltiple després de

fecundació in vitro (FIV) de només el 6,9%. La transferència d'un únic embrió minimitza el risc d'embaràs múltiple, però requereix un entorn d'alta competència i educació del pacient, ja que la taxa global d'embaràs és menor. En els últims anys, el percentatge de transferències d'embrions únics a Austràlia i Nova Zelanda va ser del 69%, en comparació amb el 40% al Regne Unit. Als Estats Units d'Amèrica (EUA), el percentatge de transferències d'embrions únics va ser del 21%, la qual cosa va fer que la FIV fos la responsable d'un de cada cinc naixements múltiples en aquest país (10).

| | Part a terme | Part Preterme | TOTAL |
|---|---|---|---|
| **Únics** | 313524 (94,66%) | 17680 (5,34%) | 331204 |
| **Dobles** | 3005 (54,85%) | 2474 (45,15%) | 5479 |
| **Triples** | 3 (5,26%) | 54 (96,74%) | 57 |
| **Quàdruples o més** | 0 (0%) | 1 (100%) | 1 |

**Taula 3:** Parts en funció de la multiplicitat i maturitat a Espanya (adaptació). INE, 2020.

# 2.- PART PRETERME: CLASSIFICACIÓ

La classificació més freqüentment utilitzada per parlar de PP és segons l'EG al part. Una altra manera de classificar la severitat de la prematuritat és en funció del pes al naixement (11). A més a més, el PP també es pot classificar en base a la causa que el produeix. *Figura 10 i 11.*

**- Segons edat gestacional:**

- Prematuritat extrema (menys de 28sg), representa el 5% dels PP.
- Prematuritat severa (entre les 28-32sg), representa el 15% dels PP.
- Prematuritat moderada (entre les 32-34sg), representa el 20% dels PP.
- Prematuritat tardana (entre les 34-37sg), representa el 60% dels PP.

**- Segons pes al néixer:**

- Pes extremadament baix (<1000gr).
- Pes molt baix (<1500gr).
- Pes baix (<2500gr).

**- Segons la causa d'inici del part:**

- **Indicacions maternes o fetals**

  L'anomenat PP iatrogènic representa el 30% dels PP (aquest percentatge pot arribar a un 40% en els països desenvolupats) i és aquell que es produeix per indicació de la finalització de la gestació per patologia materna o fetal. La principal causa de finalització materna són els trastorns hipertensius de la gestació, mentre que la restricció de creixement intrauterina (RCIU) en representa el primer motiu fetal (12).

- **Part d'inici espontani (70%)**
  - PP espontani amb membranes intactes (60%)

    El PP espontani és el que s'inicia amb contraccions uterines regulars acompanyades de modificacions cervicals abans de les 37sg.
  - Ruptura prematura de les membranes (RPM) (30%)

    La RPM és la ruptura espontània de les membranes abans de les 37sg i almenys 1 hora abans de l'inici de les contraccions. La causa en la majoria dels casos és desconeguda, però infeccions intrauterines asimptomàtiques en són un precursor freqüent. Els factors de risc (FdR) per a la RPM són generalment

similars als del PP espontani però les infeccions i l'exposició al tabac hi tenen un paper més important (12).

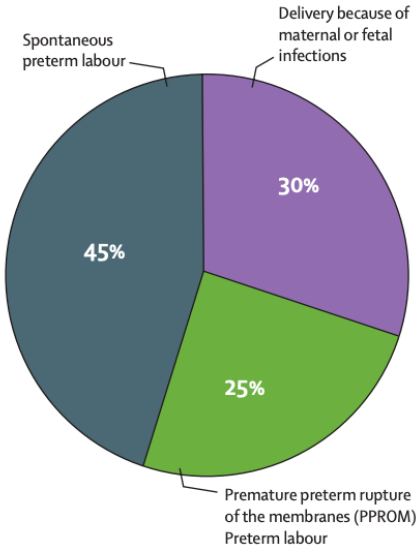



**Figura 10:** Causes obstètriques de part preterme. Goldenberg R.L. et al. *Epidemiology and causes of preterm birth*. The Lancet, 2008.

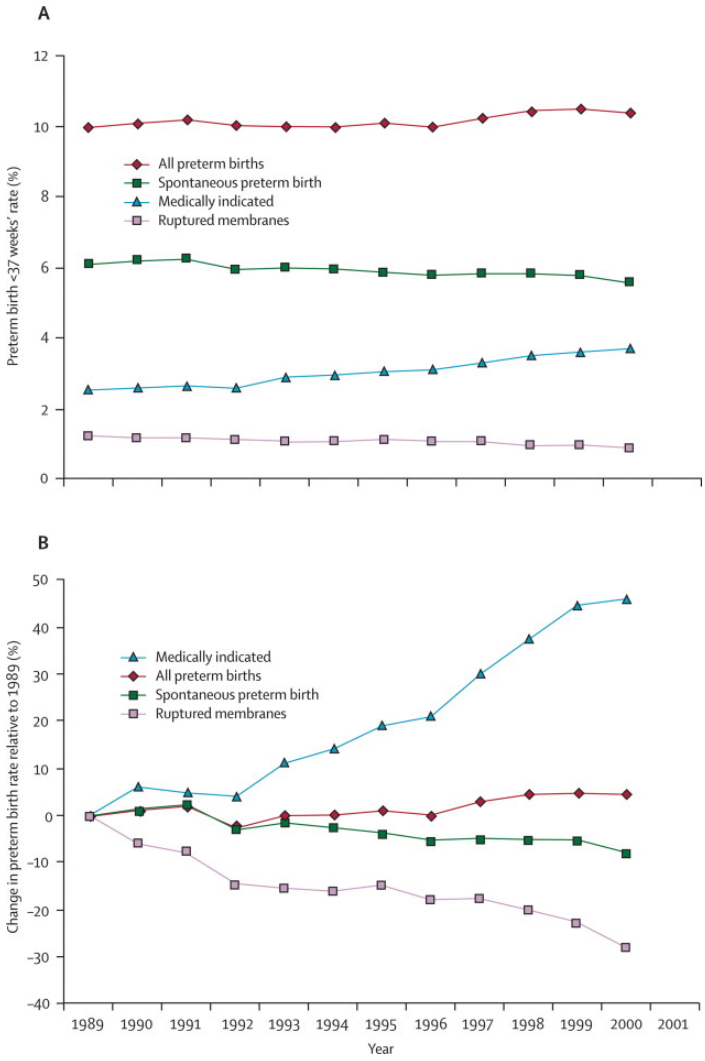



**Figura 11:** Taxa de PP segons causa. Goldenberg R.L. et al. *Epidemiology and causes of preterm birth.* The Lancet, 2008.

# 3.- PART PRETERME ESPONTANI: PATOGÈNESI

## 3.1.- Fisiologia de la gestació i el part

El procés de la gestació és un conjunt de processos fisiològics que s'inicien en el moment de la implantació i finalitzen en el post part. *Figura 12.*

Es coneix correctament les fases que transcorren al llarg de l'embaràs i el part (13):

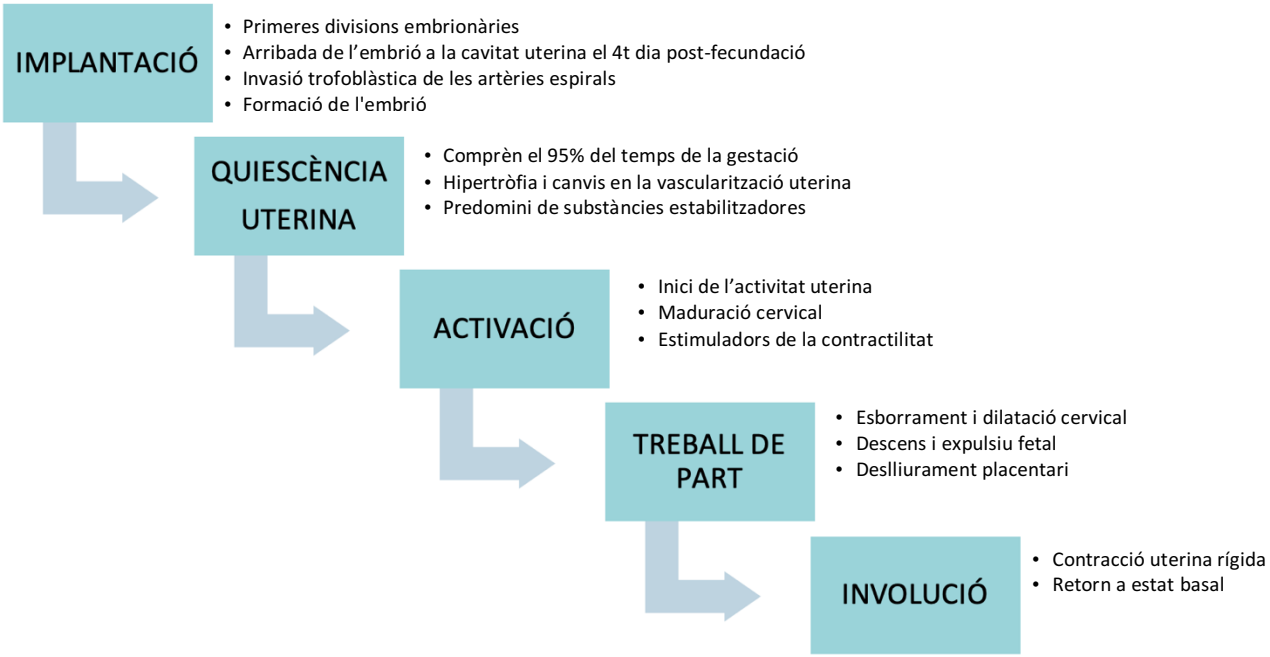



**Figura 12:** Esquema de les fases fisiològiques de la gestació i el part.

**- Implantació**

Una vegada l'oòcit ha estat fecundat per l'espermatozoide s'aniran produint les primeres divisions embrionàries. L'oòcit es transforma en blastocist i accedeix a la cavitat uterina aproximadament el quart dia d'haver estat fecundat i, entre el setè i el catorzè dia, es produeix la implantació. Progressivament s'anirà modificant fins a formar l'embrió.

En aquesta fase també es produeix la invasió per part del trofoblast del miometri i les artèries espirals maternes per tal de permetre un correcte procés de placentació.

És conegut que alteracions en aquesta fase són causa d'avortaments de repetició, pèrdues fetals tardanes i/o preeclàmpsia.

**- Fase 1 – Quiescència uterina**

En condicions normals, aquesta fase comprèn el 95% del temps de la gestació i es caracteritza per la estabilitat del múscul llis uterí i el manteniment de la integritat del cèrvix.

En aquesta fase l'úter pateix una marcada hipertròfia amb canvis extensos en la seva vascularització per tal de permetre el creixement fetal.

El cèrvix uterí desenvolupa diverses funcions en aquesta fase: barrera de protecció enfront d'infeccions, competència cervico-uterina i gestió dels canvis en la matriu extracel·lular que permetran la progressió en la consistència dels teixits de cara a la preparació al part. La conservació de la integritat anatòmica cervical és essencial per tal que la gestació arribi a terme, ja que la dilatació prematura o la incompetència cervical poden ser causes de PP.

La quiescència uterina ve donada pel predomini de substàncies que afavoreixen l'estabilització uterina (progesterona, òxid nítric o relaxina) (8).

**- Fase 2 – Activació**

L'activació és la fase en la que esdevenen canvis uterins progressius, normalment en les darreres 6-8 setmanes de gestació, en la qual s'inicia l'activitat uterina, apareixent contraccions de gran amplitud que finalitzaran amb el part.

En aquesta fase augmenta la presència de receptors miometrials d'oxcitocina i prostaglandines (PG) que són estimuladors de la contractilitat uterina a més de l'activació de l'eix hipotalamo-hipofisari (HHA).

En aquesta fase, el procés de modificacions del cèrvix uterí s'anomena maduració cervical i el cèrvix experimenta canvis en el teixit connectiu amb una reestructuració total de la quantitat i la composició dels proteoglicans i glicosaminoglicans de la matriu (13).

**- Fase 3 – Treball de part**

Aquesta fase representa el treball de part actiu, o sigui, la presència de contraccions uterines que indueixen la dilatació cervical progressiva i el part.

Aquesta fase comprèn, alhora, les fases del treball de part actiu:

- Inici clínic del treball de part: es produeixen contraccions uterines que comportaran l'esborrament i la dilatació progressiva del cèrvix uterí fins arribar a la seva dilatació completa.
- Descens fetal: s'inicia una vegada s'ha assolit la dilatació cervical completa, es produeix el descens de la posició fetal concloent amb l'expulsió fetal.

- Expulsió de la placenta i membranes: s'inicia just després del naixement fetal i finalitza amb el deslliurament placentari.

**- Fase 4 – Involució**

Just després del deslliurament, fet que conclou el part, s'inicia una contracció uterina rígida i persistent que comprimeix els grans vasos uterins prevenint d'aquesta manera l'hemorràgia postpart.

Tant la compressió dels vasos uterins com els patrons de conducta materna estan mediats per oxitocina.

La involució uterina i el retorn a l'estat basal del cèrvix uterí són processos de remodelació que regressen aquests òrgans a l'estat no gestant, el protegeixen d'infeccions i restauren la capacitat de resposta de l'endometri als cicles hormonals normals.

La gran part de la gestació transcorre en la fase de quiescència uterina, caracteritzada per un ràpid creixement uterí i fetal sense contraccions i només un mínima part del temps implica la fase d'estimulació o part. Malgrat aquesta gran diferència de temps, la gran majoria d'intervencions o recerca es duen a terme sobre l'amenaça de part preterme (APP) o els esdeveniments intrapart que representen menys del 0,5% del temps de l'embaràs (14). Sembla imprescindible doncs, parar atenció en el mecanismes de manteniment de la fase quiescent per tal de trobar noves estratègies preventives o terapèutiques.

## 3.2.- Fisiopatologia del part preterme espontani

Actualment s'accepta la teoria per la qual PP és del desenllaç d'una síndrome multifactorial en el qual, en moltes ocasions, resulta difícil establir-ne un únic desencadenant, ja que tots ells conflueixen en l'activació del treball de part (15). *Figura 13.*

**Figura 13:** Processos implicats en el síndrome del part prematur. Romero R. et al. *A blueprint for the prevention of preterm birth: Vaginal progesterone in women with a short cervix* (adaptació). Journal of perinatal Medicine, 2013.

Els processos primaris que poden desencadenar el PP espontani es poden agrupar en quatre categories i a través de la seva identificació es podria realitzar una teràpia dirigida a aquells individus identificats amb major risc de PP (16). *Figura 14.*

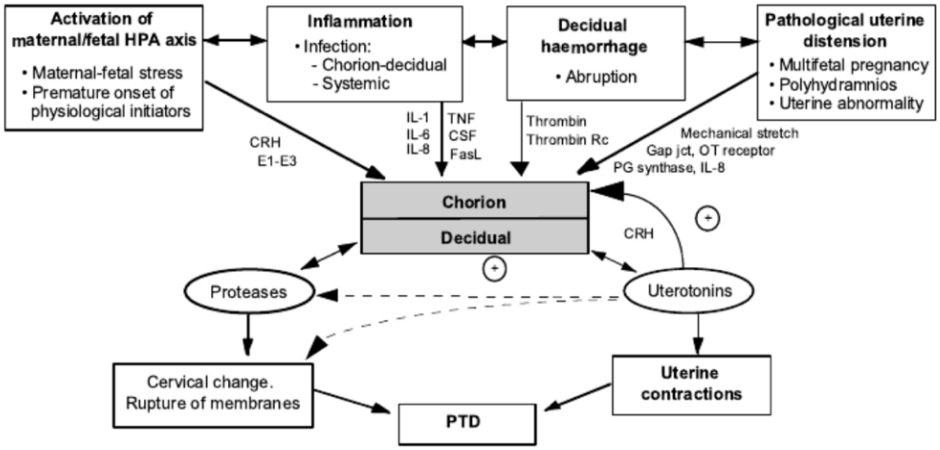



**Figura 14:** Vies d'activació primàries del PP. Lockwood CJ et al. *Risk stratification and pathological mechanisms in preterm delivery.* Paediatric and perinatal epidemiology, 2001.

### 3.2.1.- Activació prematura de l'eix hipotàlem-hipofisiari-adrenal matern o fetal

L'homeòstasi dels diferents eixos hipotàlem-hipofisiaris es manté gràcies a la interacció dels circuits de retroalimentació positiva i negativa en què participen les hormones hipofisiàries.

L'eix HHA regula diversos cicles fisiològics, entre ells, l'adaptació de les funcions corporals a les situacions d'estrès (17). Davant d'un estímul d'estrès, es produeix una secreció inicial d'hormona alliberadora de corticotropina (CRH) que a nivell hipofisiari estimula la producció de corticotropina (ACTH) que a la seva vegada, indueix l'alliberament de cortisol a nivell de les glàndules suprarenals (17). El cortisol és el producte final de l'activació de l'eix HHA que exerceix un efecte de retroalimentació negativa en l'eix HHA matern. A la vegada, el cortisol estimula l'alliberament de CRH a la decídua creant un nou cicle de retroalimentació positiva de l'eix HHA matern i fetal (18). *Figura 15.*

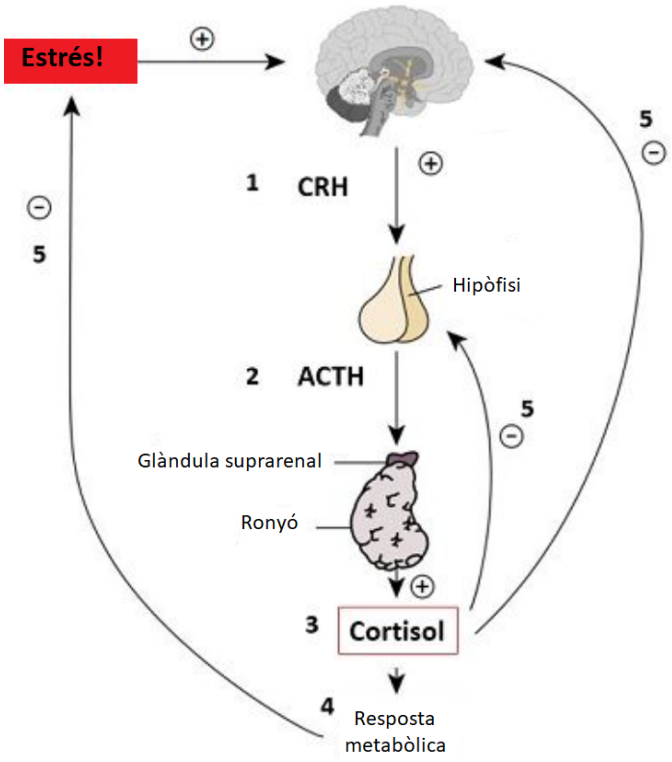



Figura 15: Esquema simplificat de l'eix HHA.

Com hem dit, l'estrès és el principal mecanisme activador de l'eix HHA que es pot veure estimulat per l'estrès matern produït per diverses situacions patològiques, socials o personals com l'ansietat, la depressió, la situació econòmica desfavorable o un entorn social disfuncional (18) (19) (20) o l'estrès fetal ocasionat per una insuficiència placentària i la conseqüent alteració hemodinàmica feto-placentària que aquesta comporta (21).

Com a conseqüència de l'activació dels eixos HHA fetal i matern es produeix un augment de les concentracions de dehidroepiandrostendiona (DHEA), estròGens (E2) i PG que seran les encarregades de promoure les contraccions uterines, iniciar la maduració cervical i facilitar la ruptura de membranes. *Figura 16.*

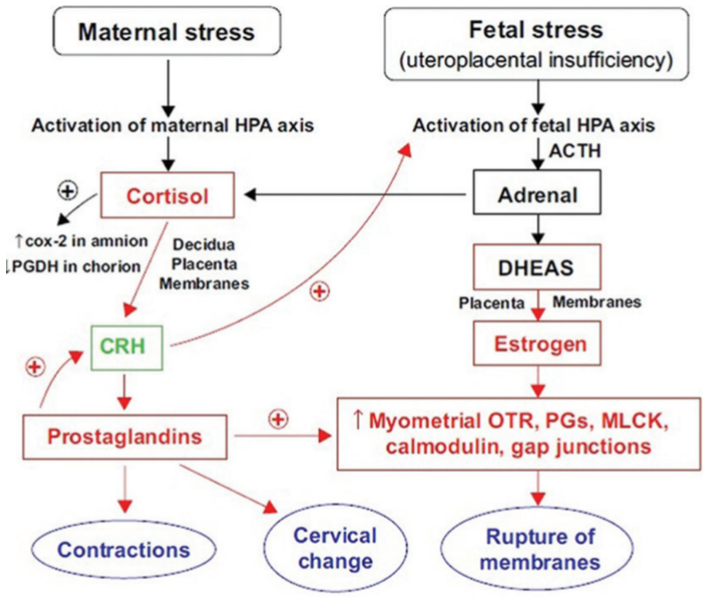



**Figura 16:** Eix HHA matern i fetal estimulat per l'estrès que indueix el PP. Snegovskikh V. et al. *Endogrinology of parturition.* Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2006.

### 3.2.2.- Resposta inflamatòria exagerada / infecció

La inflamació és un mecanisme protector que genera una resposta del sistema immune davant d'un dany produït en l'organisme. La noxa pot ser causada per agents d'origens diversos (mecànic, infeccións o químic entre els principals) i l'objectiu de la inflamació és eliminar, contenir o expulsar el factor que la genera (22).

Des d'una perspectiva evolutiva, el PP, en el context de la infecció, esdevé un mecanisme de preservació de la supervivència, ja que permet a la mare expulsar el teixit infectat i mantenir capacitat reproductiva (23).

Pel que fa al fetus, la inflamació també pot tenir un valor en la supervivència a curt termini, contribuint a la defensa de l'hoste infantil contra la infecció i accelerant-ne la maduració pulmonar (24), però a llarg termini, poden aparèixer complicacions, no només les implícites en la prematuritat, sinó que també, les derivades de la resposta inflamatòria sistèmica fetal

(23)(25), ja que en el 30% dels casos d'infecció intraamniòtica, els bacteris s'arriben a identificar en la circulació fetal (26).

El PP causat per un factor infecciós està mediat per un procés inflamatori: els microorganismes i els seus productes són detectats per receptors de reconeixement de patrons, com els receptors toll-like (TLR) que indueixen la producció de quimiocines (IL-8, IL-1, CCL-2), citocines (IL-β, TNF-α), PG i proteases que condueixen a l'activació de la via comuna de part (23). *Figura 17.*

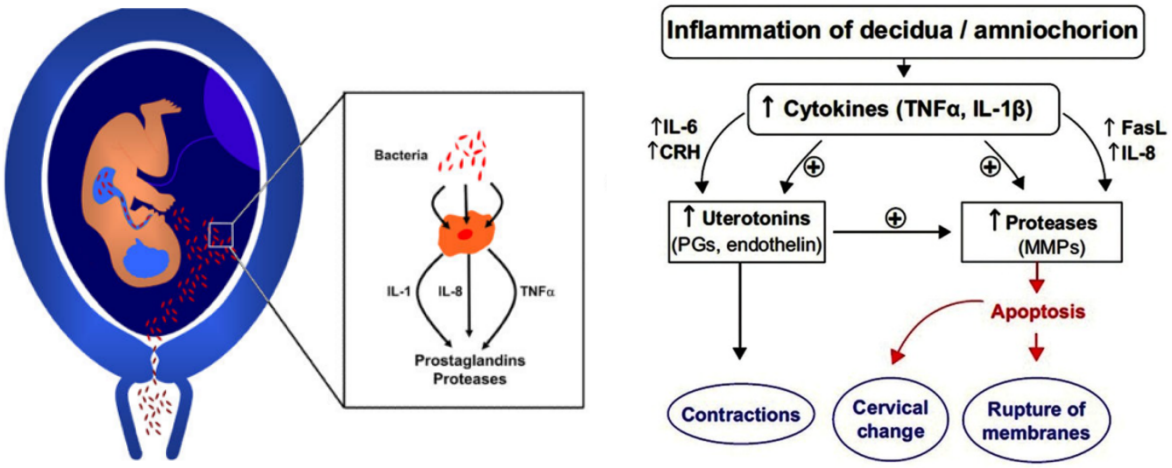



**Figura 17:** Inflamació-corioamnionitis i PP. Snegovskikh V. et al. *Endogrinology of parturition.* Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2006.

Un de cada tres nadons prematurs neix d'una mare amb una infecció intraamniòtica, la gran majoria d'elles, subclínica (27). Els microorganismes aïllats del líquid amniòtic són semblants als que es troben en el tracte genital inferior i, per tant, es considera la via ascendent com la via més freqüent d'infecció, però també se'n han detectat d'origen periodontal fet que avala la disseminació hematògena amb pas transplacentari (28).

Els microorganismes poden accedir a la cavitat amniòtica per diverses vies (27):

- Ascendent (des de la vagina i el cèrvix uterí)
- Disseminació hematògena (a través de la placenta, infecció transplacentària)
- Sembra retrògrada (des de la cavitat peritoneal a través de les trompes de Fal·lopi)
- Iatrògena (en procediments invasius com l'amniocentesi, la teràpia fetal, la biòpsia corial o les vies perifèriques sanguínies maternes).

Diversos estudis avalen la relació entre infecció i/o inflamació amb el PP i quan s'estudien les placentes obtingudes de PP es poden trobar fins a un 75% de canvis anatomopatològics compatibles amb corioamnionitis aguda (29).

La corioamnionitis té una relació inversament proporcional amb l'EG al PP, essent tres vegades més freqüent en els prematurs extrems que en els moderats o tardans (30). *Figura 18.*

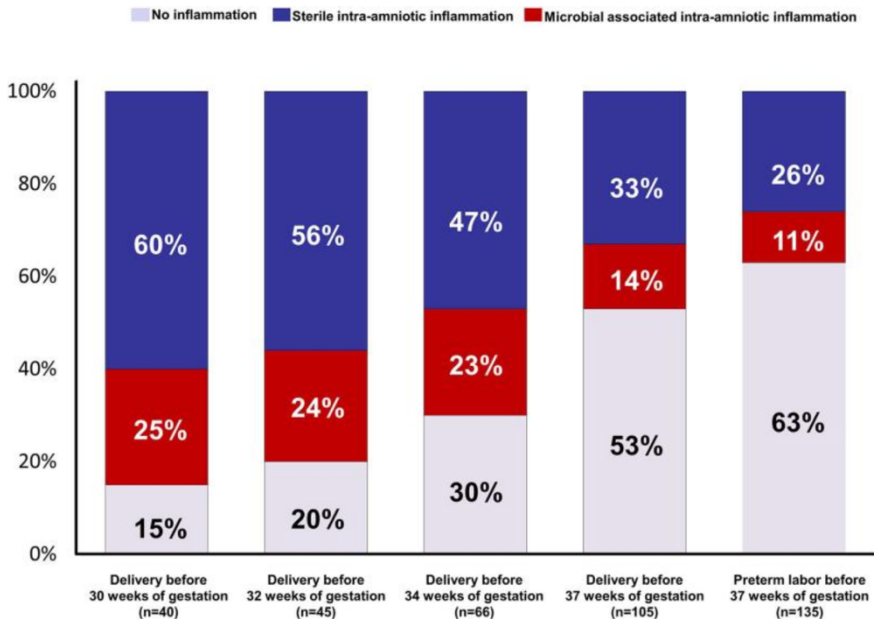



**Figura 18:** Incidència d'infecció i inflamació intraamniòtica segons EG al part. Romero R. et al. *Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes.* American journal of reproductive immunology, 2015.

La via ascendent és la via més freqüent com a precursora d'infecció. En els estudi anatomopatològics, la corioamnionitis histològica és més freqüent i greu en el lloc de la ruptura de la membranes que en altres ubicacions (31). En les gestacions múltiples, la corioamnionitis histològica és més freqüent en el bessó primogènit, ja que les seves membranes estan més exposades i en contacte amb el cèrvix, mentre que no s'ha demostrat la corioamnionitis només en el segon bessó (32).

Els microorganismes presents en els cultius de placenta o líquid amniòtic de gestacions amb corioamnionitis són semblants als que sovint es troben en el tracte genital, essent l'*Ureaplasma Urealyticum* el més freqüentment identificat. Aquest organisme, es troba a la part inferior aparell genital de fins el 80% de les dones embarassades normals. És possible que *Ureaplasma urealyticum* accedeixi a la cavitat endometrial amb espermatozoides en estat no gestant, provocant endometritis, i posteriorment, una infecció intraamniòtica durant l'embaràs. L'altra

alternativa és que l'*U. urealyticum* és propens a accedir des del tracte genital inferior a la cavitat amniòtica en algunes dones, mentre que no en d'altres (33)

L'espai intrauterí té uns factors protectors naturals que l'aïllen i el protegeixen de les possibles agressions provinents del tracte genitourinari inferior i anorectal (34) (35) com poden ser el moc cervical, la flora vagina, les membranes fetals i una longitud cervical (LC) adequada. Aquests sistemes protectors es troben presents en totes les gestants, però en algunes d'elles, sembla que són insuficients per a evitar una infecció intraamniòtica ascendent.

Recentment han sorgit diversos estudis que mostren com l'entorn microbiològic genital exerceix un efecte protector a l'ascens de patògens des del tracte genital inferior a través del cèrvix (36). En aquest sentit, els lactobacils, que augmenten de forma fisiològica durant la gestació, tindrien un efecte protector pel PP, mentre que la vaginosi bacteriana per *Gardnerella* o *U. Urealyticum* n'incrementarien el risc (37).

Les infeccions extrauterines també s'associen amb el PP espontani ja que comporten el desenvolupament d'una síndrome inflamatòria sistèmica. L'estat inflamatori sistèmic pot ser determinat mitjançant la identificació de receptors de membrana de cèl·lules mieloides (TREM) en sèrum matern, que augmenten de manera significativa en la sang materna de pacients que presenten un PP (38). Són exemples d'infeccions amb repercussió sistèmica, i que en conseqüència incrementen el risc de PP, el paludisme (principal causa de PP a les zones endèmiques), la pielonefritis (PNA), l'apendicitis o la pneumònia (27).

En els últims anys, la inflamació sense infecció coneguda ha anat agafant interès degut als treballs que demostren com la inflamació intraamniòtica podria tenir major correlació amb esdeveniments adversos fetals i perinatals en comparació amb la infecció intraamniòtica o corioamnionitis (39). *Figura 19.*

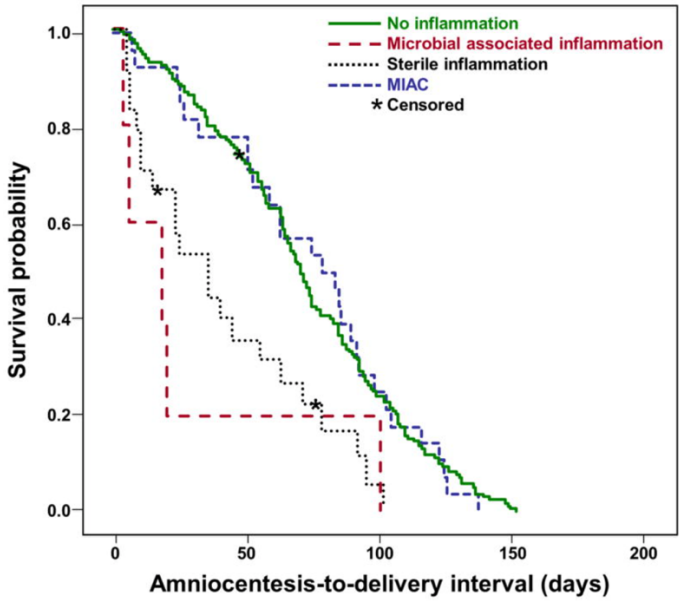



**Figura 19:** Corbes de supervivència segons característiques infeccioses i inflamatòries del líquid amniòtic en gestants asimptomàtiques i amb cèrvix uterí curt. Romero R. et al. *Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance.* The journal of maternal-fetal &neonatal medicine, 2014.

La inflamació intraamniòtica es pot iniciar com a resultat de la invasió microbiana de la cavitat amniòtica, és a dir, d'una infecció intraamniòtica o per patrons moleculars associats a danys o alarmines, és a dir, inflamació intraamniòtica estèril. La inflamació intraamniòtica estèril és un procés inflamatori en el qual els microorganismes no poden ésser detectats mitjançant tècniques habituals de cultiu i/o microbiologia molecular. Aquesta clínica s'observa amb freqüència en dones amb APP i membranes intactes, amb un cèrvix uterí escurçat asimptomàtic, amb RPM preterme o amb corioamnionitis clínica a terme (40).

Altres causes d'inflamació o d'insult al teixit placentari és la hipoperfusió secundària a la insuficiència placentària. Aquest fet, sumat a l'activació de l'eix HHA fetal, explicaria la major incidència de PP espontani en els fetus RCIU (41).

### 3.2.3.- Hemorràgia decidual

El sagnat genital generat en l'hemorràgia decidual s'associa a alt risc de PP i RPM (42). El sagnat, que es pot manifestar externament amb sagnat vaginal, o mantenir-se ocult, s'origina a partir de la lesió i ruptura dels vasos sanguinis deciduals com a conseqüència de diferents factors, el més rellevant d'ells, la hipoperfusió placentària, relacionada amb la insuficiència placentària

(43), de fet, s'han reportat lesions vasculars de la placenta en un 34% dels dones amb PP, el 35% de les dones amb RPM, i en el 12% dels parts a terme sense complicacions (44).

Aquestes lesions poden aparèixer pel fracàs en la transformació fisiològica de les artèries espirals, fenòmens d'aterosi i/o trombosi arterial materna o fetal que desemboquen una isquèmia utero-placentària (45).

Encara que el la fisiopatologia no és del tot clara, es creu que la trombina té un paper central, a més del seu paper crític en la coagulació quan es produeix la ruptura del vasos, la trombina és una proteasa multifuncional que provoca activitat contràctil del múscul llis, entre ells, el miometrial (46).

A la vegada, el sagnat genital inicia una reacció inflamatòria no infecciosa a nivell local per mitjà de metal·loproteïnases de matriu (MMPs), proteases, interleuquina-8 i la infiltració de neutròfils (47) (48). *Figura 20.*

La trombina i la reacció inflamatòria produïda per aquesta, condueixen a un augment del to miometrial i a un debilitament de les membranes fetals que pot finalitzar amb la ruptura d'aquestes i desencadenant l'inici del treball de part (49).

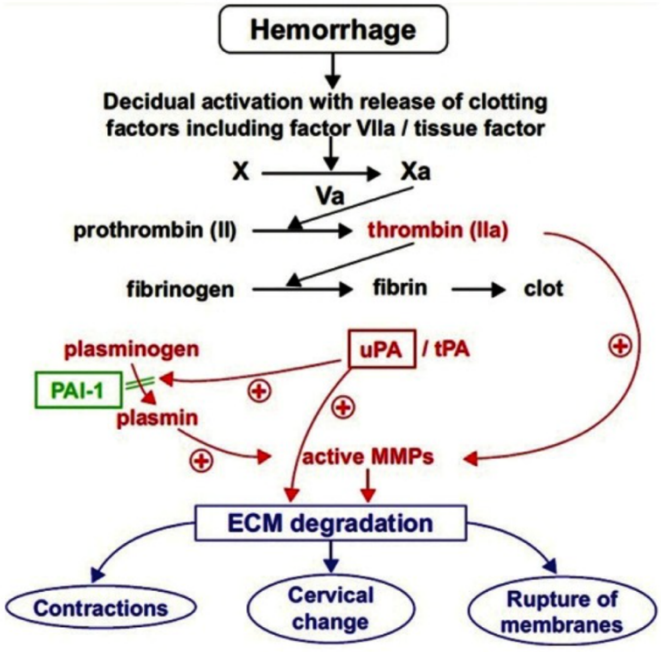



**Figura 20:** Hemorràgia i PP. Snegovskikh V. et al. *Endogrinology of parturition.* Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2006.

### 3.2.4.- Distensió uterina patològica

El miometri experimenta canvis molt intensos en el seu fenotip des de l'inici de l'embaràs fins al part, caracteritzats per una fase proliferativa precoç, una fase intermèdia d'hipertròfia cel·lular i d'elaboració de matrius, una tercera fase en la qual les cèl·lules assumeixen un fenotip contràctil, la quarta en què les cèl·lules esdevenen molt actives i culmina amb el part i l'última, la fase d'involució postpart, completant el cicle reproductiu i tornant l'úter al seu estat basal.
Tota aquesta modulació fenotípica dels miòcits uterins és el resultat de la integració de senyals endocrines i de l'estimulació mecànica de l'úter per part del creixement del fetus, a més, aquestes senyals tenen un paper important per a regular l'inici del part (50).

El procés normal de contracció és uniforme en tot el múscul llis del cos i ve coordinat per un procés iniciat amb l'augment del calci intracel·lular que s'uneix a la calmodulina provocant la fosforilació de la cadena lleugera de miosina (CLM) que permet l'acció en cicles de l'actina i la miosina.

Les adaptacions del miometri humà durant l'embaràs inclouen mecanismes cel·lulars que impedeixen el desenvolupament d'alts nivells de fosforilació de la CLM durant la contracció i un augment de la capacitat de generació d'estrès per a qualsevol nivell determinat de fosforilació de la CLM (51).

L'estímul mecànic de les fibres de múscul llis uterines és un factor principal en l'inici del treball de part (50). Les cèl·lules de múscul llis adquireixen un fenotip més orientat a la contractilitat, amb un augment de formació de *gap junctions*, cap al final de la gestació degut al descens dels nivells de progesterona (Pg) abans del treball de part (50). Com a conseqüència d'aquests canvis en que s'activa la producció de proteïnes associades a la contracció muscular (connexina 43, els receptors d'oxitocina o les PG), s'incrementen el nombre de canals de sodi i calci i l'activitat de la col·lagenasa (50) (52) (53). Tots aquests canvis condueixen a l'aparició de contraccions, la RPM i la maduració cervical previes al part (56). *Figura 21.*

Un estudi realitzat en primats correlacionava el PP amb la distensió uterina després d'inflar-los un globus a nivell intrauterí i observant que això produïa elevacions significatives de citocines inflamatòries i PG amb un "pic inflamatori" que es correlacionava amb el PP (57).

Per tant, causes que suposen una sobredistensió uterina, com poden ser les gestacions múltiples, la macrosomia o el polihidramnis s'han associat amb l'augment de risc de PP (51) (57).

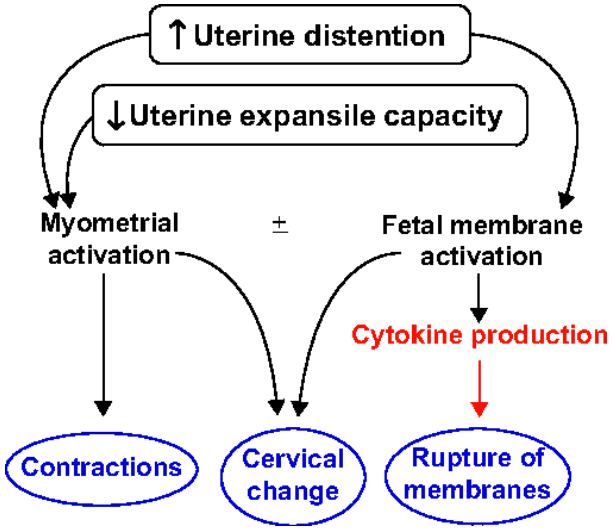



**Figura 21:** Sobredistensió uterina i PP. Snegovskikh V. et al. *Endogrinology of parturition.* Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2006.

# 4.- CRIBRATGE I PREVENCIÓ DEL DE PART PRETERME

## 4.1 Factors de risc de part preterme

Com ja s'ha explicat anteriorment es creu que el PP és una síndrome iniciada per múltiples mecanismes (infecció, inflamació, isquèmia, etc.). *Figura 22.* El mecanisme precís no pot ser establert en la majoria dels casos, però es creu que els FdR interactuen per causar la transició de la quiescència uterina al PP o la RPM. *Taula 4.*

Definir els FdR per a la predicció del PP és un objectiu raonable per diverses raons:

- La identificació de les dones amb FdR risc permetria iniciar un tractament específic i precoç per a cada risc concret.
- Els FdR podrien definir una població útil per estudiar intervencions específiques.
- La identificació dels FdR podria proporcionar informació important sobre el mecanismes que condueixen al PP.

Així doncs, la identificació dels FdR de PP pot permetre la identificació de la població en risc i així poder oferir estratègies preventives per tal d'intentar disminuir la taxa de prematuritat.

Malauradament, alguns dels FdR epidemiològics no poden ser modificats ja que són característiques intrínseques de cada pacient (ètnia, història obstètrica, antecedents quirúrgics, nivell socioeconòmic, etc.). En canvi, identificar aquells que si que poden ser modificats o eliminats suposaria una millora del pronòstic de la gestació.

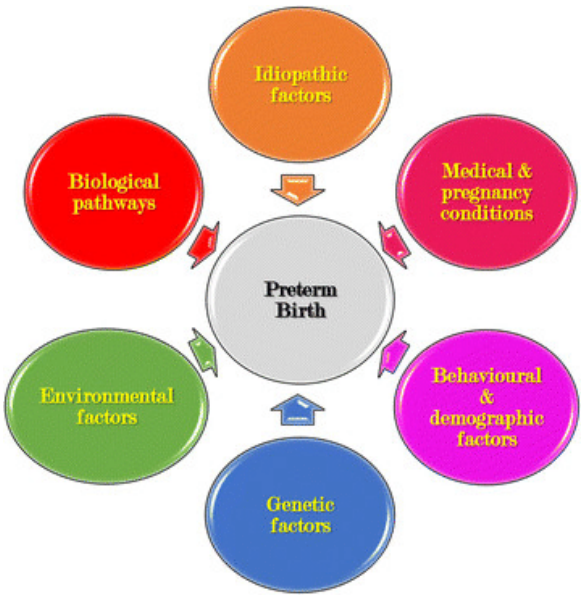



**Figura 22:** Origen dels factors de risc de PP. Sheikh, I.A. et al. *Spontaneous preterm birth and single nucleotide gene polymorphisms: a recent update.* BMC Genomics, 2016.

| Factors de risc de PP | |
|---|---|
| **Obstètrics** | • Història de PP previ<br>• Antecedent d'avortament de 2nT (>16sg)<br>• Embaràs múltiple<br>• Sobredistensió uterina<br>• Alteracions vasculars - metrorràgia<br>• Període intergenèsic curt |
| **Materns** | • Cirurgia cervical/uterina prèvia<br>• Anomalia uterina congènita<br>• Dilatació cervical, legrat uterí<br>• Antec. de cesària anterior en dilatació completa perllongada<br>• Cèrvix curt<br>• Incompetència cervical<br>• Infertilitat – TRA<br>• Factors genètics<br>• Malaltia autoimmune<br>• Anèmia<br>• Infeccions extrauterines |
| **Sociodemogràfics**<br>**Estil de vida** | • Edat materna<br>• IMC matern i increment ponderal durant la gestació<br>• Estat nutricional matern<br>• Nivell socioeconòmic<br>• Tabaquisme i consum d'altres tòxics<br>• Estat marital<br>• Ètnia<br>• Estrès i excés d'activitat materna |
| **Altres** | • Infecció intraamniòtica<br>• Disminució de l'acció de la progesterona<br>• Factors fetals<br>• Factors paterns |

**Taula 4:** Factors de risc de PP. *GAP-Parto Pretérmino* (adaptació). SEGO 2020.

### 4.1.1 Obstètrics

**- Història de PP previ**

L'antecedent de PP o d'avortament més enllà de les 16 setmanes és un dels FdR de PP de més pes. Existeix una forta associació entre el PP previ i el risc de recurrència, que es veu afectada per la freqüència, l'ordre i la gravetat dels PP anteriors (58).

L'antecedent de PP és un FdR significatiu de recurrència en embarassos posteriors, situant aquest risc en un 30%. A més, el risc absolut de recurrència sembla ser substancialment més gran si l'etiologia subjacent és treball de PP en lloc de la RPM (59). *Figura 23.*

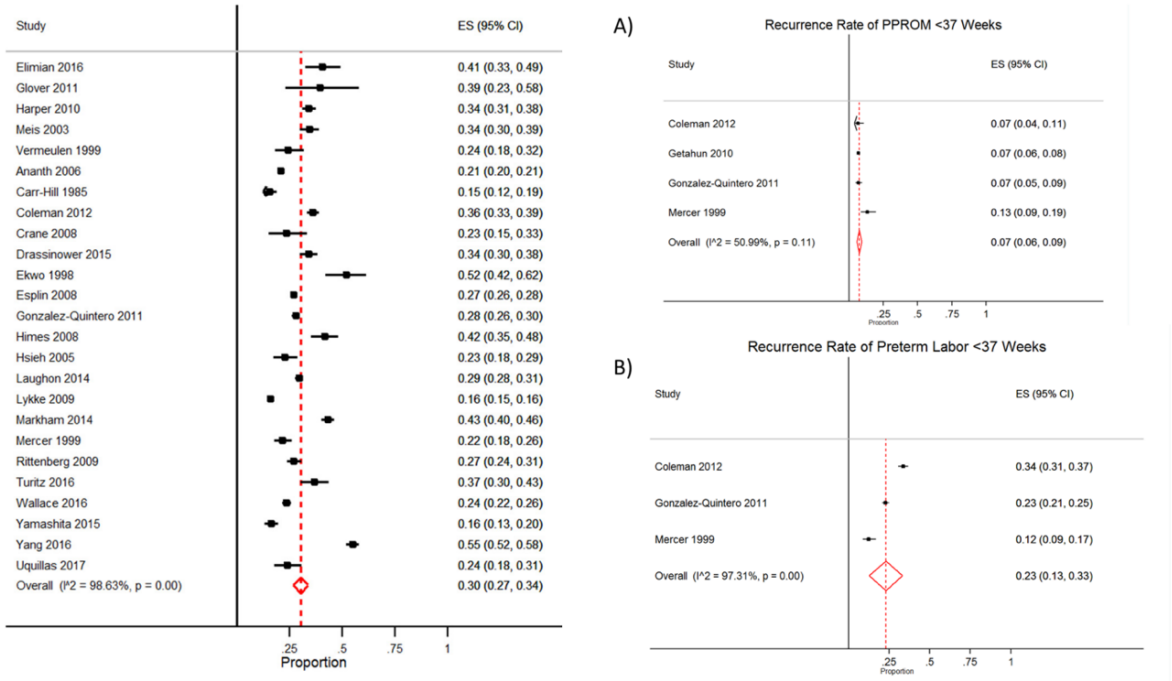



**Figura 23:** Esquerra: Diagrama d'efecte de la taxa de recurrència espontània de PP <37sg. Dreta: Diagrama d'efecte de la taxa de PP recurrent (A) i RPM recurrent (B) <37sg. Phillips C. et al. *Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis.* BMJ Open, 2017.

Diversos estudis postulen que el PP d'una gestació múltiple s'associa amb un augment significatiu risc de PP en un posterior embaràs únic (risc relatiu (RR): 2,87) i que pot arribar a un risc de recurrència del 40% en el cas de PP abans de les 30 setmanes (60) (61).

L'antecedent de PP iatrògen, no només augmenta el risc de prematuritat iatrògena en futures gestacions, sinó que també, de prematuritat espontània (RR: 2,7), fet que suggereix vies comunes per a diferents etiologies del PP (62).

**- Antecedent d'avortament segon trimestre (>16 setmanes)**

Les dones amb l'antecedent de part immadur entre les 16 i les 20sg tenen un risc de PP recurrent igual o superior a les dones amb PP després de les 20sg (63) (64). *Figura 24.* Així doncs, qualsevol dona amb un part anterior entre les 16 i 36+6sg hauria de ser considerada com a pacient de risc, independentment de la supervivència fetal (63).

Tant l'avortament induït com l'espontani s'associen a un augment similar de les odds ratio (OR) per al PP de les gestacions posteriors, i varien de manera inversa amb la taxa de naixement prematur de referència (65).

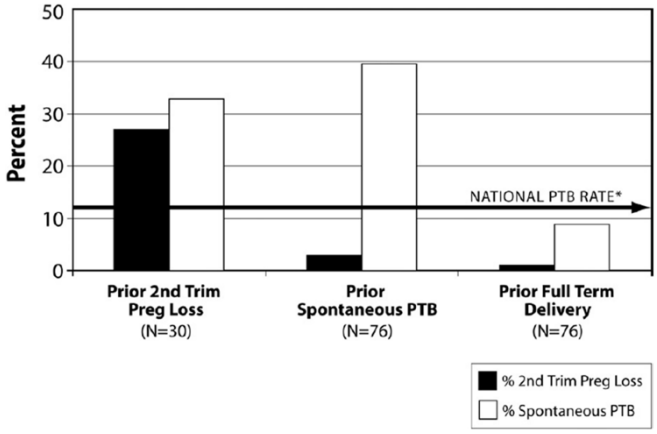



**Figura 24:** Resultat de gestacions en funció d'antecedent de pèrdua de 2nT, PP o part a terme. Edlow A. et al. *Second-trimester loss and subsequent pregnancy outcomes: What is the real risk?* AJOG, 2007.

**- Embaràs múltiple**

Els embarassos gemel·lars suposen només un 2-3% del total de gestacions, però comprenen el 17% de parts abans de les 37sg i el 23% de parts abans de les 32sg. Aproximadament el 60% dels embarassos gemel·lars tenen un part abans de les 37 setmanes. S'apunta a que el mecanisme causal és la sobredistensió uterina que deriva en contraccions i/o la RPM (12).

Les TRA també són un contribuent important a l'augment global dels naixements prematurs no només per la transferència de més d'un embrió, sinó que perquè les gestacions úniques aconseguides per FIV tenen un major risc de PP. (66).

**- Sobredistensió uterina**

Com s'ha vist anteriorment, l'estímul mecànic de les fibres de múscul llis uterines és un factor principal en l'inici del treball de part (50), per tant, causes que suposen una sobredistensió

uterina, com poden ser les gestacions múltiples, la macrosomia o el polihidramnis s'han associat amb l'augment de risc de PP (51), (57).

**- Alteracions vasculars - metrorràgia**

Tal i com s'ha explicat amb anterioritat, quan es produeix la ruptura de vasos de la decidua es genera una reacció inflamatòria mediada per la trombina que intervé en la coagulació però també provoca una activitat contràctil miometrial a més, d'un debilitament de les membranes fetals que pot finalitzar amb la ruptura d'aquestes i desencadenant l'inici del treball de part (49). El sagnat vaginal causat per despreniment de placenta o placenta prèvia s'associa amb un risc molt alt de PP, però fins i tot l'hemorràgia en el primer i segon trimestre que no s'associa amb placenta prèvia també es poden relacionar amb el despreniment de placenta o el PP (67).

**- Període intergenèsic curt**

El període intergenèsic curt, segons la OMS, és aquell en el qual entre un part i concepció de la següent gestació transcorren menys de 18 mesos.

Un interval de 6 mesos entre dues gestacions és un FdR independent per al PP i la mort neonatal en el segon part conferint un risc de més de dues vegades superior de prematuritat (68). *Taula 5.* A més, les dones amb una antec de PP tenen més probabilitat de tenir un període intergenèsic curt en la següent gestació que les dones que van tenir un anterior part a terme.

Una possible explicació seria que l'úter precisa d'un període mínim per al retorn al seu estat basal que inclou la resolució de l'estat inflamatori associat al part i l'embaràs, a part, que no es permet la correcta reposició de nutrients per tal d'encarar una nova gestació (12).

| Outcome of second pregnancy | Interpregnancy interval* | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1-5 months (n=3282) | | | 6-11 months (n=8999) | | | 12-17 months (n=12 220) | | | 18-23 months* (n=11 793) | 24-59 months (n=32 761) | | |
| | | Odds ratio (95% CI) | | | Odds ratio (95% CI) | | | Odds ratio (95% CI) | | | | Odds ratio (95% CI) | |
| | No (%) | Crude | Adjusted† | No (%) | Crude | Adjusted† | No (%) | Crude | Adjusted† | No (%) | No (%) | Crude | Adjusted† |
| Birth weight <5th centile | 99 (3.0) | 1.1 (0.9 to 1.4) | 0.8 (0.7 to 1.1) | 234 (2.6) | 1.0 (0.8 to 1.1) | 0.9 (0.8 to 1.1) | 325 (2.7) | 1.0 (0.8 to 1.1) | 1.0 (0.8 to 1.2) | 321 (2.7) | 987 (3.0) | 1.1 (1.0 to 1.3) | 1.0 (0.9 to 1.1) |
| Preterm delivery: | | | | | | | | | | | | | |
| 24-32 weeks | 32 (1.0) | 3.1 (1.9 to 4.9) | 2.2 (1.4 to 3.6) | 46 (0.5) | 1.6 (1.0 to 2.4) | 1.4 (0.9 to 2.2) | 48 (0.4) | 1.2 (0.8 to 1.9) | 1.2 (0.8 to 1.8) | 38 (0.3) | 122 (0.4) | 1.2 (0.8 to 1.7) | 1.1 (0.8 to 1.6) |
| 33-36 weeks | 130 (4.0) | 2.0 (1.6 to 2.4) | 1.6 (1.3 to 2.0) | 218 (2.4) | 1.2 (1.0 to 1.4) | 1.1 (0.9 to 1.3) | 280 (2.3) | 1.1 (0.9 to 1.3) | 1.1 (0.9 to 1.3) | 244 (2.1) | 800 (2.5) | 1.2 (1.0 to 1.4) | 1.2 (1.0 to 1.3) |
| Perinatal death: | | | | | | | | | | | | | |
| Fetal abnormality or rhesus | 6 (0.2) | 1.4 (0.6 to 3.7) | 1.2 (0.5 to 3.3) | 12 (0.1) | 1.0 (0.5 to 2.2) | 1.0 (0.5 to 2.1) | 17 (0.1) | 1.1 (0.5 to 2.2) | 1.2 (0.5 to 2.2) | 15 (0.1) | 45 (0.1) | 1.1 (0.6 to 1.9) | 1.1 (0.6 to 2.0) |
| Unexplained stillbirth | 7 (0.2) | 1.6 (0.6 to 3.8) | 1.2 (0.5 to 3.0) | 10 (0.1) | 0.8 (0.4 to 1.8) | 0.7 (0.3 to 1.7) | 20 (0.2) | 1.2 (0.6 to 2.3) | 1.2 (0.6 to 2.3) | 16 (0.1) | 55 (0.2) | 1.2 (0.7 to 2.2) | 1.2 (0.7 to 2.1) |
| All other stillbirths | 5 (0.2) | 2.6 (0.8 to 8.1) | 2.3 (0.7 to 7.2) | 9 (0.1) | 1.7 (0.6 to 4.5) | 1.7 (0.6 to 4.5) | 12 (0.1) | 1.7 (0.7 to 4.2) | 1.7 (0.7 to 4.3) | 7 (0.1) | 27 (0.1) | 1.4 (0.6 to 3.2) | 1.2 (0.5 to 2.8) |
| All other neonatal deaths | 9 (0.3) | 5.4 (1.9 to 15.2) | 3.6 (1.2 to 10.7) | 10 (0.1) | 2.2 (0.8 to 6.0) | 1.9 (0.7 to 5.2) | 2 (0.0) | 0.3 (0.1 to 1.6) | 0.3 (0.1 to 1.5) | 6 (0.1) | 20 (0.1) | 1.2 (0.5 to 3.0) | 1.2 (0.5 to 3.0) |

**Taula 5:** Resultats perinatals després de període intergenèsic curt. Smith G., et al. *Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study.* BMJ, 2003.

### 4.1.2 Materns

**- Cirurgia cervical / uterina prèvia**

L'antecedent d'una cirurgia cervical com pot ser una conització cervical o una LLETZ (*large loop excision of the transformation zone*) per processos premalignes cervicals s'han associat amb un augment del PP espontani suposadament per la pèrdua del teixit connectiu després de la cirurgia (69), tot i que l'evidència actual és controvertida per estudis que mostren que les dones amb antecedents de LLETZ tenen un risc similar de PP en comparació amb les dones amb displàsia prèvia, però sense excisió cervical. Així doncs, dues conitzacions o més, l'exèresi de >10mm de cèrvix o la realització de la tècnica amb bisturí fred significaria un augment de risc de PP, però una sola conització amb nansa diatèrmica o cauterització de mida inferior no incrementaria aquest risc significativament (70).

Pel què fa referència a la presència de miomes, un metaanàlisis recent conclou que les dones embarassades amb úter miomatós tenen un major risc de PP i d'altres resultats obstètrics adversos (71). Malgrat aquest augment de risc, els estudis retrospectius de cohorts refereixen que la història de miomectomia no s'associa amb un reducció del risc de PP (72).

**- Anomalia uterina congènita**

Les anomalies uterines congènites tenen una prevalença d'entre l'1-10% per a la població no seleccionada, entre el 2-8% per a dones infèrtils i entre el 5-30% per a dones amb antecedents d'avortament espontanis. Les anomalies uterines estan implicades en l'augment de risc de PP a més, de reducció de la fertilitat i la pèrdua precoç de l'embaràs, presentació fetal anòmala, part per cesària, despreniment de placenta i defectes del creixement fetal. *Taula 6.*

El tipus de malformacions associades principalment a pitjors resultats reproductius són l'úter septe i l'úter subsepte (73).

Diverses malformacions uterines, entre elles septes uterins de mida variable o l'úter arcuat és una important variable de risc de PP prevenible histeroscòpicament (74).

| | Didelphys uterus | Bicornuate uterus | Complete septate uterus | Uncomplete septate uterus | Control group | *P value* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Preterm Birth** | 66.7% | 35.7% | 50% | 50% | 4% | < 0.001 |
| **Foetal Malpresentation** | 0% | 50% | 33.3% | 50% | 2% | < 0.001 |
| **SGA** | 33.3% | 35.7% | 50% | 50% | 9% | < 0.001 |

Values are expressed as number percentage (%). Pearson Chi squared test.

**Taula 6:** Correlació entre anomalies uterines congènites i resultats reproductius. Zambrotta E. et al. *Congenital uterine anomalies and perinatal outcomes: a retrospective single-center cohort study.* Clinal and experimental obstetrics & gynecology, 2021.

**- Dilatació cervical, legrat uterí**

La majoria dels avortaments induïts als EUA es realitzen de manera mecànica, per dilatació cervical i curetatge de succió. Es creu que la dilatació cervical mecànica pot provocar lesions al cèrvix uterí (75) que pot augmentar el risc d'insuficiència cervical i PP, que a més a més, sembla augmentar en dones que han tingut més d'un avortament induït (76).

**- Antecedent de cesària anterior en dilatació completa perllongada**

Les gestants amb antecedent de cesària en dilatació completa tenen una taxa de PP en gestacions posteriors significativament superior a l'esperada (13,5%) en comparació amb la taxa global (7-8%) o la taxa en l'antecedent de cesària en primera etapa del part (2,3%) (77).

**- Cèrvix curt**

El risc de PP espontani augmenta en dones que tenen un cèrvix curt objectivat mitjançant ecografia vaginal durant l'embaràs (78), sabent a més, que el risc és major com menor és la LC. *Figura 25. Taula 7.*

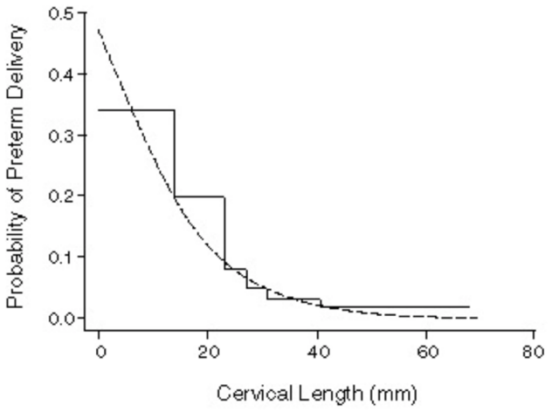



**Figura 25:** Probabilitat estimada de PP espontani <35sg a partir de l'anàlisi de regressió logística (línia discontínua) i freqüència observada de PP espontani (línia sòlida) segons la LC mesurada per ecografia transvaginal a les 24sg. *The Length of the Cervix and the Risk of Spontaneous Premature Delivery. Iams JD, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery.* NEJM, 1996.

| *Cervical length* (mm) | *Delivery > 32 weeks* | | *Delivery ≤ 32 weeks* | | *Observed LR* | *Regressed LR* | *Risk %* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *n* | % | *n* | % | | | |
| 0–10 | 10 | 0.81 | 8 | 42.11 | 51.92 | 51.51 | 78.2 |
| 11–20 | 77 | 6.24 | 3 | 15.79 | 2.53 | 2.66 | 4.0 |
| 21–30 | 371 | 30.09 | 2 | 10.53 | 0.35 | 0.71 | 1.1 |
| 31–40 | 494 | 40.06 | 5 | 26.32 | 0.66 | 0.48 | 0.7 |
| 41–50 | 213 | 17.27 | 1 | 5.26 | 0.30 | 0.42 | 0.6 |
| 51–60 | 59 | 4.79 | 0 | 0.00 | — | 0.24 | 0.4 |
| 61–70 | 9 | 0.73 | 0 | 0.00 | — | 0.04 | 0.1 |

**Taula 7:** Distribució de la freqüència de les LC de gestants amb parts > 32 i ≤ 32sg i la relació de probabilitat i el risc de part a ≤ 32 setmanes. Iams JD, et al. *The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery.* NEJM, 1996.

Un cèrvix uterí escurçat detectat mitjançant ecografia transvaginal és un poderós predictor del PP en dones tant amb gestacions úniques com en múltiples, a més a més, el cèrvix curt s'associa a infecció i inflamació intraamniòtica, i això també pot comportar augment de risc de la prematuritat (79).

La capacitat predictiva de la LC depèn dels punts de tall utilitzats, de l'EG i de la prevalença de PP d'una població determinada (80).

En base a aquestes consideracions, l'equip de Vall d'Hebron va dissenyar un estudi per tal de poder establir la corba de LC segons EG en el nostre entorn, concloent que el percentil 5 marcava el punt de tall per a discriminar les pacients amb un major risc de PP. *Figura 26. A*ixí doncs, es determinava que els punts de tall corresponents per a l'inici del segon trimestre eren 25mm tant en gestacions úniques com múltiples i a l'inici del tercer trimestre 15mm per les gestacions úniques i 10mm per a gemel·lars (81). *Taula 8.*

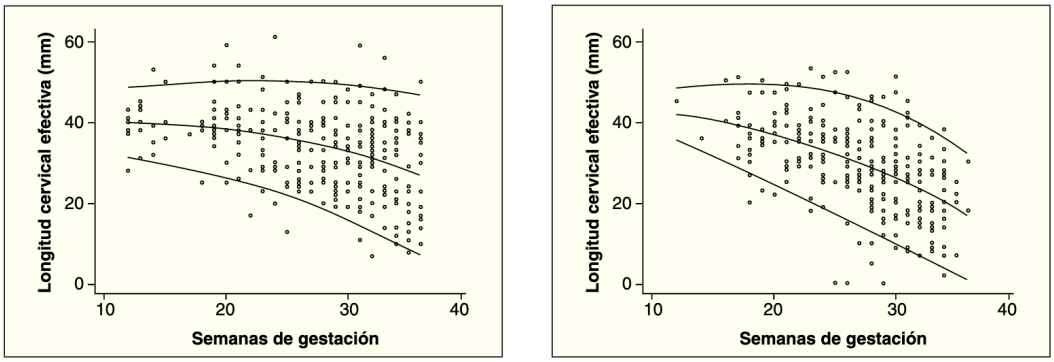



**Figura 26:** Corbes de normalitat de LC en gestacions úniques (esquerra) i gemel·lars (dreta). Crispi F. et al. *Curvas de normalidad de la longitud cervical ecogràfica según edad gestacional en población española.* Progresos en Obstetetricia y Ginecologia, 2004.

| | Percentil 5 de LC | |
|---|---|---|
| | **20sg** | **30sg** |
| **Únics** | 25mm | 15mm |
| **Múltples** | | 10mm |

**Taula 8:** Punts de tall a les 20 i 30sg en base al p5. Crispi F. et al. *Curvas de normalidad de la longitud cervical ecogràfica según edad gestacional en población espanyola* (adaptació). Progresos en Obstetetricia y Ginecologia, 2004.

**- Incompetència cervical**

La incompetència o insuficiència cervical es defineix com la incapacitat del cèrvix uterí per mantenir un embaràs en absència de contraccions o treball de part.

A favor del paper de la incompetència cervical en la patogènesi del PP, es presentava un resultat intrigant en l'estudi d'Iams de l'any 96, en el que dones amb LC a priori correctes, entre el percentil 10 i 75, presentaven un risc significativament més gran de PP que aquelles que tenien una LC major al percentil 75 podent explicar així el concepte de cèrvix incompetent malgrat la LC correcta (78).

**- Infertilitat - TRA**

La infertilitat, *per se*, pot predisposar al PP i al baix pes en néixer, i tot i que el problema principal sembla ser l'augment de l'aparició d'embarassos múltiples degut a les TRA, els embarassos únics aconseguit artificialment, també tenen un risc més elevat de PP i complicacions obstètriques. Aquests riscos poden estar relacionats amb afeccions mèdiques preexistents, com ara anomalies uterines i infecció pèlvica, o procediments diagnòstics o terapèutics realitzats en l'estudi de la infertilitat (82).

L'embaràs múltiple i el PP són freqüents entre les dones sotmeses a tractament per a la infertilitat. Els factors terapèutics que es poden associar amb l'embaràs múltiple inclouen la inducció de foliculogènesi múltiple amb fàrmacs d'inducció de l'ovulació, com les gonadotrofines i el citrat de clomifè, i la transferència de múltiples embrions (82).

Hi ha un augment del risc de PP en les gestants que han utilitzat TRA: tant les metaanàlisis realitzades com estudis de cohorts de població parlen d'un risc augmentat de PP. El motiu de l'augment del risc de PP després de la TRA no està clar, però el fet que les dones infèrtils que necessiten una TRA assistida siguin de més edat i tinguin més probabilitats de patir una malaltia crònica subjacent també pot explicar un augment del PP relacionat amb la pacient (83).

**- Factors genètics**

Existeixen resultats que suggereixen que variants genètiques comunes en els gens de citocines proinflamatòries podrien influir en el risc de PP espontani. Els haplotips seleccionats del factor de necrosi tumoral (TNF) i limfotoxina α (LTA) es van associar amb el PP espontani tant en subjectes afroamericans com en blancs (84). Els estudis d'associació genètica s'han utilitzat per identificar polimorfismes d'un sol nucleòtid en diversos gens associats al PP i la RPM. A més, els genotips fetal i matern i la seva interacció amb l'entorn modifiquen el risc de PP (12).

**- Malalties autoimmunes**

Malgrat l'heterogeneïtat de les malalties autoimmunes, s'observa un risc elevat de PP per a la majoria de les dones amb alguna malaltia autoimmune (85). En comparació amb la població general, les dones amb malalties autoimmunes tenen més risc de PP, ja sigui per indicació mèdica o d'inici espontani, i el nounats un major risc de requerir ingrés a unitat de cures intensives neonatal (UCI-N) i una major taxa de morbiditat neonatal severa (86). *Taula 9.*

| Outcome variable, exposure (autoimmune disease) group | Outcome, no. (%) | Unadjusted RR (95% CI) | Adjusted RR (95% CI)† |
|---|---|---|---|
| Preterm birth (<37 weeks of gestation) | | | |
| Sjögren's syndrome | 11 (11.0) | 1.71 (0.95–3.08) | 1.60 (0.89–2.88) |
| Systemic vasculitis | 21 (24.7) | 3.94 (2.71–5.73) | 3.73 (2.63–5.30) |
| Systemic sclerosis | 16 (30.2) | 4.80 (3.03–7.61) | 4.19 (2.56–6.86) |
| Behçet's disease | 4 (12.5) | 1.95 (0.83–4.61) | 2.09 (0.91–4.82) |
| Vasculitis limited to the skin | 3 (12.5) | 1.93 (0.50–7.37) | 2.07 (0.56–7.65) |
| Polymyositis/dermatomyositis | 6 (35.3) | 5.64 (2.66–11.9) | 5.48 (2.46–12.2) |
| Other systemic involvement of connective tissue | 15 (14.6) | 2.31 (1.42–3.77) | 2.20 (1.36–3.58) |
| Any of the above | 72 (17.6) | 2.79 (2.23–3.50) | 2.65 (2.12–3.31) |
| General obstetric population | 65,268 (6.6) | 1.00 | 1.00 |
| Medically indicated preterm birth (<37 weeks of gestation) | | | |
| Sjögren's syndrome | 7 (7.0) | 2.70 (1.26–5.81)‡ | 2.41 (1.06–5.46)‡ |
| Systemic vasculitis | 18 (21.2) | 9.52 (5.62–16.1)‡ | 8.59 (5.00–14.7)‡ |
| Systemic sclerosis | 9 (17.0) | 7.52 (3.57–15.9)‡ | 6.81 (3.01–15.4)‡ |
| Behçet's disease | 2 (6.3) | 2.40 (0.58–9.94)‡ | 2.52 (0.63–10.04)‡ |
| Vasculitis limited to the skin | 2 (8.3) | 3.19 (0.77–13.2)‡ | 4.08 (0.90–18.4)‡ |
| Polymyositis/dermatomyositis | 5 (29.4) | 15.3 (5.23–44.7)‡ | 15.8 (4.69–53.0)‡ |
| Other systemic involvement of connective tissue | 9 (8.7) | 3.36 (1.72–6.56)‡ | 2.82 (1.36–5.82)‡ |
| Any of the above | 48 (11.7) | 4.76 (3.51–6.45)‡ | 4.33 (3.13–6.00)‡ |
| General obstetric population | 27,480 (2.8) | 1.00‡ | 1.00‡ |
| Spontaneous preterm birth (<37 weeks of gestation)§ | | | |
| Sjögren's syndrome | 4 (13.8) | 1.96 (0.79–4.88) | 1.65 (0.55–4.92) |
| Systemic vasculitis | 3 (8.6) | 1.27 (0.42–3.83) | 1.43 (0.50–4.13) |
| Systemic sclerosis | 7 (36.8) | 5.07 (2.46–10.4) | 5.15 (2.75–9.67) |
| Behçet's disease | 2 (16.7) | 2.36 (0.66–8.46) | 2.98 (0.86–10.35) |
| Vasculitis limited to the skin | 1 (7.1) | 1.06 (0.16–7.15) | 1.15 (0.18–7.55) |
| Polymyositis/dermatomyositis | 1 (20.0) | 2.96 (0.48–18.2) | 3.07 (0.43–21.7) |
| Other systemic involvement of connective tissue | 6 (17.7) | 2.56 (1.21–5.44) | 2.86 (1.34–6.12) |
| Any of the above | 24 (16.2) | 2.32 (1.52–3.54) | 2.42 (1.60–3.67) |
| General obstetric population | 37,425 (6.5) | 1.00 | 1.00 |

**Taula 9:** RR de PP en dones amb malalties autoimmunes rares. Chen JS. et al. *Pregnancy outcomes in women with ware autoimmune diseases.* Arthritis and rheumatology, 2015.

**- Anèmia**

L'anèmia per deficiència de ferro és un problema clínic comú en les dones embarassades a tot el món. Afecta al voltant del 15-20% de les dones als països d'ingressos alts i fins a un 50% als països d'ingressos baixos i mitjans (87). *Figura 27.* L'anèmia ferropènica és un FdR, a més de PP, d'hemorràgia postpart, de necessitat de transfusió de sang, d'infecció, de defectes en el creixement fetal, de dificultats en la lactància i en casos molt greus de mort materna (88).

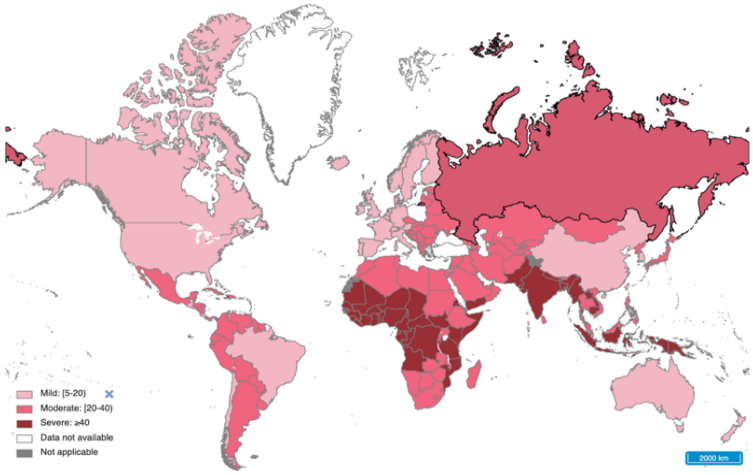



**Figura 27:** Distribució mundial de la prevalença d'anèmia en dones en edat reproductiva (15-49 anys). OMS, 2021.

**- Infeccions extrauterines**

L'evidència actual dóna suport al concepte que les malalties infeccioses sistèmiques, com la pneumònia, la PNA, la malària o la febre tifoidea no tractades estan associades al un augment de PP i que el seu tractament pot fer que aquest valor disminueixi en alguns casos, com la PNA o la febre tifoides, però no en d'altres com la pneumònia (27).

La malària s'ha associat amb una taxa de PP del 50%, de nou, la quimioprofilaxi, sembla ser preventiva enfront de la prematuritat. La infecció per malària abans de les 24sg s'associa amb la desregulació de l'angiogènesi, el metabolisme i la inflamació i un augment del risc de PP, per això, la profilaxi de la malària abans de l'embaràs pot reduir la disfunció placentària i, per tant, millorar els resultats perinatals en entorns endèmics de la malària (89).

Tal i com s'ha explicat, la malària és un important FdR de PP *per se*, però a més és causant d'anèmia severa i d'un estat pro-inflamatori propi de la infecció sistèmica crònica, cosa que explica que suposi un augment de risc de gairebé 6 vegades el de la població general (OR=5.64, CI95%: 1.46-21.8) (90).

S'ha demostrat que els pacients amb malaltia periodontal severa o generalitzada tenen també un major risc de PP: OR 4,45 (2,16-9,18, IC 95%) per al PP<37sg, OR 5,28 (2,05–13,60, IC 95%) en PP <35sg i OR 7,07 (1,70–27,4, IC 95%) <32sg (91).

### 4.1.3 Sociodemogràfics – Estil de vida

**- Edat materna**

Les adolescents, i especialment en les d'edats més precoces, tenen un major risc de PP. Es creu que l'associació entre l'edat precoç i el PP ve donada per la irritabilitat uterina, una sensibilitat a la deshidratació i/o el medi hormonal (92).

Per altra banda, l'edat materna avançada, més de 40 anys, s'associa de manera independent amb el PP (93).

Això revela un problema social de doble vessant: el progressiu augment de l'edat materna en la primera gestació i els embarassos en edats molt precoces.

**- Índex de massa corporal (IMC) matern i increment ponderal durant la gestació**

Els IMC extrems s'associen a un major risc de PP tot i que és difícil valorar l'efecte cru de del pes matern com a FdR independent, donat que es presenten múltiples factors de confusió, com el nivell socio-econòmic, l'estat nutricional o l'activitat laboral entre d'altres.

Els IMC <18.5 que han mostrat associació positiva amb el risc de PP (OR 1.7) tant si són de causa espontània com induïda (94).

La obesitat s'associa a major risc d'anomalies congènites, com ara defectes del tub neural (95), i per tant més risc de prematuritat. Per altra banda, l'obesitat també confereix un major risc de desenvolupar preeclàmpsia o diabetis, complicacions que poden ser causa de finalitzacions prematures de la gestació (12).

En els estudis de cohorts agrupats, el risc global de PP abans de les 37sg no va variar significativament entre les gestacions úniques amb sobrepès o obesitat (RR 1,06) en comparació amb dones de pes normal. No obstant això, entre les dones amb sobrepès i obesitat el risc de PP induït va augmentar (RR 1,30). A major grau d'obesitat, major risc de PP induït abans de les 37sg segons si presenten sobrepès (RR 1,15), obesitat (RR 1,56) o obesitat severa (RR 1,71) respectivament. *Figura 28.* El risc de PP espontani, però no va variar (0,93, 0,85 a 1,01) (96).

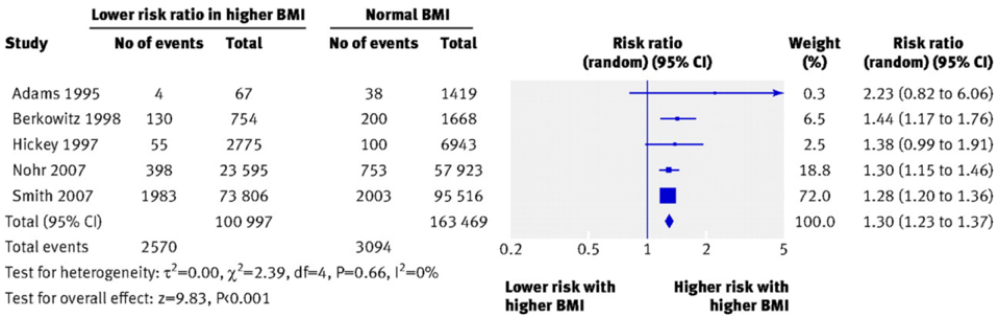



**Figura 28:** RR de PP induït <37sg en dones amb sobrepès i obesitat en comparació amb dones de pes normal. McDonald SD. et al. *Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses.* BMJ, 2010.

Les dones amb sobrepès i obesitat tenen un major risc de PP abans de les 32 setmanes i el PP induït abans de les 37 setmanes, i tenint en compte el biaix de publicació, el possible PP abans de les 37 setmanes en general (96).

El situació ideal seria que les dones amb IMC inadequats pregestacional obtinguessin assessorament previ a l'embaràs per a ser informades dels seus riscos perinatals i puguin intentar optimitzar el seu pes abans de la gestació.

L'increment ponderal insuficient o excessiu durant la gestació s'associa a un augment del risc de PP, tot i que aquest factor es veu influït per l'ètnia, essent més marcat en afroamericans (97).
El Col·legi Americà va publicar un comitè d'experts en el que estipulava les pautes recomanades de guany poderal durant la gestació en funció de l'IMC pregestacional (98). *Taula 10.*

| Prepregnancy Weight Category | Body Mass Index* | Recommended Range of Total Weight (lb) | Recommended Rates of Weight Gain† in the Second and Third Trimesters (lb) (Mean Range [lb/wk]) |
|---|---|---|---|
| Underweight | Less than 18.5 | 28–40 | 1 (1–1.3) |
| Normal Weight | 18.5–24.9 | 25–35 | 1 (0.8–1) |
| Overweight | 25–29.9 | 15–25 | 0.6 (0.5–0.7) |
| Obese (includes all classes) | 30 and greater | 11–20 | 0.5 (0.4–0.6) |

**Taula 10:** Recomanacions d'augment de pes durant l'embaràs. *Weight Gain During Pregnancy.* Committee Opinion nº548. ACOG. 2013.

**- Estat nutricional matern**

L'estat nutricional durant l'embaràs es pot descriure per indicadors com l'IMC, la ingesta nutricional o avaluacions sèriques. Les gestants amb concentracions sèriques baixes en ferro, folat o zinc tenen una major taxa de PP que aquelles amb dipòsits dins del rang de normalitat (99) (100).

Hi ha molts mecanismes potencials pels quals l'estat nutricional matern pot induir al PP: IMC maten baix, en conseqüència d'un mal estat nutricional, amb menys consum de vitamines i minerals, que comporta una disminució de la volèmia total i per tant un menor aport sanguini uterí i un augment d'infeccions maternes (12).

**- Nivell socioeconòmic**

El nivell socioeconòmic o estatus socioeconòmic és una mesura total econòmica i sociològica que inclou la valoració dels ingressos fixes de la persona, l'educació i l'estat laboral.

Un dels factors a tenir en compte i que pot contribuir a l'augment de la prematuritat en aquests grups són les diferències socioeconòmiques que contribueixen a un cicle de desavantatge reproductiu amb gran abast social i conseqüències mèdiques, arribant a la conclusió que una

proporció substancial de la diferència entre la població negra i blanca en la mortalitat postneonatal està associada a condicions ambientals específiques (101).
A més, l'exposició a condicions objectivament estressants, com ara la inestabilitat de l'habitatge i les greus dificultats materials, també s'ha associat amb el PP (102).

S'ha demostrat que les desigualtats socioeconòmiques dupliquen la incidència prematuritat extrema o severa, tot i que és molt dificultós discriminar-ne altres factors de confusió com l'edat materna, la paritat o els antecedents obstètrics (103).

**- Tabaquisme i consum d'altres tòxics**

El consum de tabac augmenta el risc de PP (104). El mecanisme pel qual actua no està clar, però les múltiples substàncies químiques que es troben en la cigarreta i en el seu fum, poden tenir múltiples efectes biològics, la majoria dels quals són desconeguts. El que si que és ben conegut, és que tant la nicotina com el monòxid de carboni són potents vasoconstrictors i s'associen a danys placentaris i a una disminució del flux sanguini uteroplacentari. A més, el tabaquisme també s'associa a una resposta inflamatòria sistèmica que pot contribuir al risc de PP (12).

S'ha demostrat que deixar de fumar és eficaç per reduir la prematuritat. Les intervencions per deixar de fumar duran l'embaràs provoquen l'abstinència durant l'embaràs en el 6% dels casos i s'associen amb una disminució del 14% de la prematuritat. Els substituts de la nicotina per si sols, com els pegats de nicotina, no tenen cap efecte ni en la cessament de l'hàbit tabàquic ni en la prematuritat, per tant, es recomana deixar de fumar en pacients embarassades, independentment de l'etapa de l'embaràs (105).

El consum exagerat d'alcohol s'ha associat a el PP, però no el consum lleu o moderat, tot i que pel risc d'afectació fetal es desaconsella el consum de begudes alcohòliques durant la gestació (106).

La marihuana és la droga il·legal més consumida durant l'embaràs, amb una prevalença de consum que oscil·la entre el 3% i el 30% segons la població. La marihuana travessa lliurement la placenta i també es troba a la llet materna i pot tenir efectes adversos tant en els resultats perinatals com en el neurodesenvolupament fetal. Concretament, la marihuana pot estar associada amb la restricció del creixement fetal, la mort i el PP. Tanmateix, les dades estan lluny de ser uniformes pel que fa als resultats perinatals adversos, i els estudis existents, estan

emmascarats per l'exposició al tabac i altres drogues, així com per factors sociodemogràfics (107).

El consum matern de cocaïna durant la gestació s'ha associat significativament a major taxa de PP (OR 3,38) i de menor EG al part entre d'altres (108), així com també el consum d'heroïna.

**- Estat marital**

Una metaanàlisi canadenca va revisar sistemàticament els riscos perintals en funció de l'estat marital de la mare tenint en compte si estaven casades o no, a més de si eren solteres convivents o no. El PP va augmentar entre les mares no casades (OR 1,22, IC 95% 1,14-1,31), les solteres (OR 1,54, IC 95% 1,39-1,72) i les convivents (OR 1,15, IC 95% 1,08-1,23), concloent que l'estat de solteria de la mare, fins i tot de les que convivien en parella, s'associava amb un augment del risc de naixements de PP a més de baix pes al néixer (109).

També cal destacar, que un estudi que va valorar la influència del matrimoni amb el PP al llarg del anys, entre el 1989 i el 2006, concloïa que el matrimoni s'està tornant menys protector contra PP al llarg del temps (110).

**- Ètnia**

Als EUA i al Regne Unit, les dones englobades en la raça negra, que comprenien les afroamericanes i les afro-caribenyes presentaven un risc més elevat de PP arribant a taxes de prematuritat d'entre el 16 i el 18%, mentre que en les dones blanques només era del 5-9% (12).

Les disparitats ètniques en el risc de PP són clarament pronunciades entre les dones de raça negra, però a dia d'avui encara falta informació sobre les disparitats ètniques en el risc de morbiditat i mortalitat perinatal relacionades amb el PP per tal de poder establir una estratègia preventiva en aquests grups d'alt risc (111).

Gestants de l'est d'Àsia i hispanes tenen taxes prematuritat baixes i en el sud-est asiàtic, incloent el subcontinent indi, tenen taxes elevades de baix pes al néixer, però no de PP. (12)

**- Estrès i excés d'activitat materna**

Les mares que experimenten nivells elevats d'estrès psicològic o social tenen un major risc de PP fins i tot després d'ajustar l'efecte de FdR sociodemogràfics, mèdics i conductuals (112).

Tot i que el mecanisme subjacent a l'associació entre estrès psicològic o social i augment del risc de prematuritat es desconeix, s'ha objectivat com dones exposades a condicions estressants augmenten les concentracions sèriques de marcadors inflamatoris o CRH relacionats amb l'augment de PP com s'ha explicat anteriorment en l'apartat de fisiopatologia del PP (113) (114).

Pel que fa a l'activitat professional, s'observa un lleuger augment del risc de prematuritat només en pacients que treballen més de 40 hores setmanals o que presenten unes condicions de treball físicament exigents; amb una jornada setmanal de 35 hores, no es recomana suggerir sistemàticament una baixa laboral per evitar la prematuritat (105).

L'activitat esportiva regular durant l'embaràs no augmenta el risc de part abans de les 37 setmanes i es recomana en dones amb un embaràs que d'estigui desenvolupant amb normalitat (105).

### 4.1.4 Altres

**- Infecció intraamniòtica**

Tal hi com ja s'ha explicat en l'apartat de fisiopatologia del PP, la infecció intaamniòtica és un FdR molt contribuent al PP. La gran majoria d'aquestes infeccions són subclíniques, fet que en dificulta el diagnòstic. Els microorganismes aïllats del líquid amniòtic són semblants als que es troben en el tracte genital inferior i per tant, es considera la via ascendent com la via més freqüent d'infecció (27).

**- Disminució de l'acció de la progesterona**

La progesterona es considera una hormona clau per al manteniment de l'embaràs i una disminució de la seva acció està implicada en l'inici del part. Si aquest descens es produeix de manera prematura, es pot produir un escurçament cervical, i això predisposaria al PP (115).

**- Factors fetals**

Les alteracions en el creixement fetal, ja siguin per defecte o per excés, així com les malformacions fetals majors, suposen un augment de risc de PP tant espontani com iatrogènic (116) (117).

El gènere fetal masculí també ha mostrat contribuir en un augment del risc de PP, creient en una possible reacció immune exagerada contra el fetus (118) (119).

**- Factors paterns**

No s'han identificat a dia d'avui cap factor patern d'importància en l'aparició de PP o baix pes al néixer (120).

## 4.2 Cribratge del part preterme

### 4.2.1 Ecogràfic

**- LC ecogràfica**

El cèrvix uterí es troba distal al cos uterí i està limitat superiorment per l'istme. L'orifici cervical intern (OCI) és la unió anatòmica i histològica de l'úter muscular i l'estroma cervical fibrós. El canal endocervical s'extén des de l'OCI fins a l'orifici cervical extern (OCE). *Figura 29.*

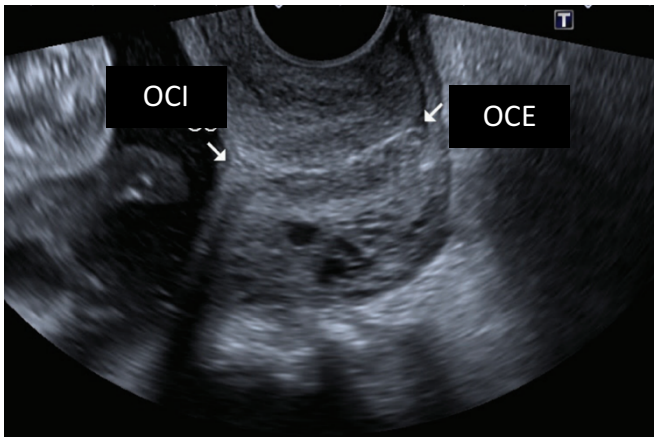



**Figura 29:** Ecografia TV, canal endocervical. Imatge Unitat prevenció de la prematuritat H. Vall d'Hebron.

L'avaluació del cèrvix uterí s'ha utilitzat com a eina per predir el PP partint del concepte que el cèrvix uterí actua com a marcador anatòmic del procés patològic subjacent que condueix al PP. La LC s'ha mesurat mitjançant l'examen digital en el passat, fet que ha quedat contraindicat i substituit per l'ecografia transvaginal que fa de la LC ecogràfica un eina objectiva, reproduïble i comparable (121).

Hi ha evidència suficient per afirmar que el cèrvix uterí escurçat és un fort indicador de PP i que la mesura de la LC mitjançant l'ecografia TV n'és el mètode d'elecció (122).

La implantació del cribratge de LC universal esdevé un problema d'eficiència: es coneix que la LC permet identificar les dones amb risc de PP espontani i alhora es disposa d'estratègies de prevenció del PP (Pg, pessari, cerclatge). Per tant, el cribratge universal de la LC es podria considerar justificat. No obstant això, aquest cribratge no reduirà de manera apreciable la prevalença de PP, i aquest petit benefici s'ha de comparar amb l'esforç requerit per a instaurar una mesura universal (123).

Hi ha dades contradictòries sobre si hauria de realitzar cribratge universal de la LC; en les pacients amb FdR de PP si que s'aconsella donat l'elevat risc que presenten, però la controvèrsia apareix en la població en general: només mesurar la LC en les pacient d'alt risc redueix substancialment el nombre d'ecografies TV a realitzar, però, es deixen de detectar el 40% del cèrvix curts de segon trimestre (124).

Una revisió Cochrane encapçalada per Berghella conclou en que hi ha dades limitades sobre els efectes de conèixer la LC per a la prevenció de la prematuritat, que fan que sigui complicat extreure conclusions de la seva utilitat, i que l'evidència actual suggereix que la mesura de la LC mitjançant ecografia TV en gestacions úniques i símptomes de PP sembla allargar l'embaràs uns quatre dies més que les dones en les qual no s'ha mesurat (125).

Una altre punt a tenir en compte és el moment de la mesura de la LC; abans de les 15sg, la LC sol ser normal i de fet, de vegades, sobreestimada, ja que el segment uterí inferior no es pot distingir del propi canal cervical. Només el 5% de les dones d'alt risc, aquelles amb múltiples pèrdues anteriors del segon trimestre o amb antecedents d'àmplies conitzacions cervicals, tenen una LC anòmala tan precoçment. A l'altre extrem del continu de l'EG, és ben sabut, que la LC comença a escurçar-se fisiològicament després de 28 setmanes i per tant l'escurçament cervical al tercer trimestre sol representar l'inici del procés de maduració cervical normal (126). És per aquest motiu, que en el cas que es decideixi mesurar la LC en pacients de baix risc, es realitzarà una única mesura entre les setmana 18 i la 24 de gestació, assumint com a punt de tall 25mm, tant en embarassos únics com múltiples i que normalment es fa coincidir en el moment de l'ecografia morfològica.

***- Funnel***

El *funnel, funneling* o embuditzacio del cèrvix uterí és la protrusió de les membranes amniòtiques en el canal cervical. *Figura 30.*

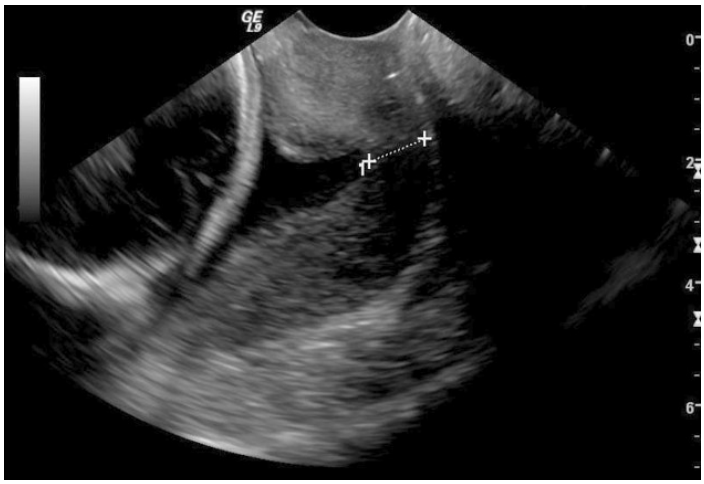


**Figura 30:** Ecografia TV, *funnel.* Imatge Unitat prevenció de la prematuritat H. Vall d'Hebron.

La presència d'embudització, que es mesura millor com a variable categòrica (present o absent), és un FdR important per a un resultat perinatal advers (PP, corioamnionitis, despreniment de placenta, RPM i morbiditat i mortalitat neonatal greu) (127). Així doncs, la presència de funnel en el segon trimestre té una associació significativa amb una EG al part més precoç, però com a troballa independent, no augmenta de manera apreciable el risc a una LC escurçada (128).

***- Sludge***

L'*sludge* és un el signe ecogràfic que apareix en forma de dipòsit de material hiperecogènic flotant lliurement a prop del cèrvix uterí (129). *Figura 31.*

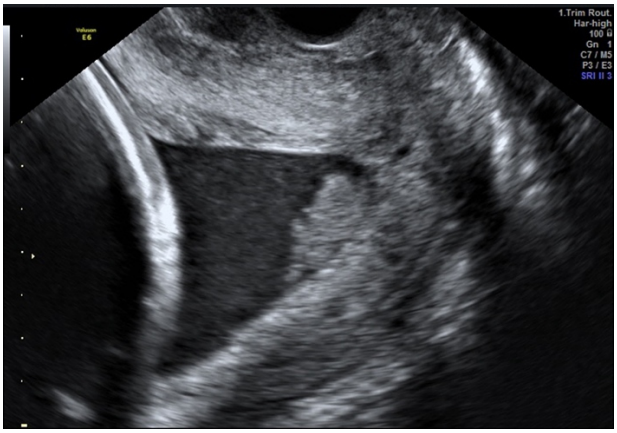



**Figura 31:** Ecografia TV, *sludge.* Imatge Unitat prevenció de la prematuritat H. Vall d'Hebron.

L'*sludge* és un FdR independent per a PP espontani, RPM, invasió inraamniòtica microbiana i corioamnionitis histològica en pacients asimptomàtics amb alt risc de PP espontani. A més, la combinació d'*sludge* i un cèrvix curt confereix un risc més elevat de PP espontani a <28 setmanes i <32 setmanes que el cèrvix uterí curt aïllat (130).

Com s'ha esmenat, la presència d'*sludge* està relacionada amb la inflamació intraamniòtica amb o sense microorganismes (131). A més, els fetus de mares amb *sludge* mostren significativament una resposta inflamatòria sistèmica major, cosa que suggereix que l'*sludge* està associat a una invasió microbiana de la cavitat amniòtica i a una marcada resposta inflamatòria fetal.

**- Consistència cervical**

L'elastografia ecogràfica és una eina emprada per tal d'estimar les propietats elàstiques del teixits.

L'any 2017 ja es publicava un primer estudi que postulava que l'índex de consistència cervical era un millor predictor de PP<37sg en embarassos de baix risc que la mesura de la LC ecogràfica (132). Una revisió sistemàtica i metaanàlisi de l'any 2019 sobre la precisió diagnòstica de

l'elastografia cervical concloïa que és un mètode prometedor i fiable per predir el PP i fins i tot també semblava mostrar un millor rendiment diagnòstic per predir el PP que la mesura de la LC (133).

### 4.2.2 Bioquímic

**Fibronectina fetal (FFN)**

La fibronectina fetal és una glicoproteïna de matriu extracel·lular localitzada a la interfície maternofetal de les membranes amniòtiques, entre el còrion i la decídua. En condicions normals, la FFN es troba en nivells baixos a les secrecions cervicovaginals; nivells superiors o iguals a 50ng/ml a les 22sg o més, s'han associat a un augment risc de PP espontani. Així doncs, la FFN és un dels millors predictors de PP en totes les poblacions estudiades fins ara, i pot ajudar a seleccionar les dones amb un risc significatiu de PP (134).

La darrera revisió Cochrane al respecte suggereix que la gestió basada en el coneixement dels resultats de FFN pot reduir el PP abans de les 37sg, però exposava que l'evidència era de baixa qualitat, i emplaçava a estudis futurs que incloguessin poblacions específiques (gestació única/múltiple, pacient simptomàtica/asimptomàtica) amb anàlisis de cost-efectivitat (134).

En pacients asimptomàtiques la capacitat predicitiva és equivalent a la de la LC ecogràfica i l'associació de les dues tècniques no millora substancialment la capacitat predictiva tant en gestacions úniques com gemel·lars (135) (136).

En gestacions úniques i simptomàtiques la LC segueix essent la millor eina predictiva (137) mentre que en gemel·lars la LC té una baixa capacitat predictiva, per aquesta raó la FFN resulta útil en aquest últim grup de pacients (136) (138).

Alguns autors han descrit que la mesura quantitativa de la FFN pot millorar el valor predictiu en comparació amb la prova qualitativa que empra 50ng/ml com a punt de tall (139).

***Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1*** **(phIGFBP-1)**

La phIGFBP-1 és una proteïna sintetitzada per les cèl·lules de l'endometri decidualitzat durant la gestació que es troba en les secrecions cervicals i que s'origina en conseqüència de la disrupció tissular a la interfície corio-decidual originada per contraccions uterines.

Una revisió sistemàtica de l'any 2016 va tenir per objectiu avaluar la precisió de la phIGFBP-1 per predir el PP en gestants amb i sense símptomes de PP i concloïa que tenia un alt valor

predictiu negatiu (VPN) per desestimar el part en les següents 48 hores, però la seva capacitat predictiva global per a la identificació de dones simptomàtiques i asimptomàtiques amb risc de PP era limitada. (140)

### 4.2.3 Infeccions

**Vaginosi bacteriana**

La vaginosi bacteriana és la proliferació de bacteris anaerobis que comporta un canvi en l'ecosistema microbià vaginal, conferint un major risc d'infecció intraamniòtica i de PP espontani (23).

En una anàlisi multivariant, la presència de vaginosi bacteriana es va relacionar amb el PP d'un nadó de baix pes al néixer (OR 1,4; IC 95% 1,1-1,83). Entre les dones amb vaginosi bacteriana, el risc més alt de PP d'un nadó de baix pes al néixer es va trobar entre aquelles amb bacteroides vaginals i *Mycoplasma hominis* (OR 2,1; IC 95% 1,5-3,0). Així doncs, la vaginosi bacteriana es va associar amb el PP de nadons de baix pes independentment d'altres FdR reconeguts (141).

El tractament antibiòtic pot eradicar la vaginosi bacteriana durant l'embaràs, però la seva administració no redueix significativament el risc global de PP, és per això que hi ha poca evidència que el cribratge i el tractament de totes les dones embarassades amb vaginosi bacteriana eviti el PP (142).

Així doncs, no es recomana el cribratge universal de la vaginosi bacteriana, el Micoplasma genital o la *Chlamydia trachomatis* per prevenir el PP, excepte en dones amb símptomes (7).

**Bacteriúria asimptomàtica**

La bacteriúria asimptomàtica és freqüent en gestants i predisposa a l'aparició de PNA i en conseqüència, al PP (143) i és per això que se'n recomana el tractament antibiòtic durant la gestació.

Malgrat tot, no es recomana el cribratge universal de bacteriúria asimptomàtica en gestants per a la prevenció del PP donat l'evidència limitada al respecte (144) (145).

## 4.3 Prevenció del part preterme

Com ja s'ha explicat anteriorment, el PP continua sent un dels principals factors que contribueixen a la mort perinatal. L'any 2012 la OMS va publicar el *Born too soon (146)*, un informe en el que es fixava un objectiu específic de reducció del 50% de la mortalitat relacionada amb el PP i en el qual els autors es comprometien a identificar objectius realistes per a la reducció de la taxa de naixements prematurs, basant-se en de la millor evidència.

S'han proposat diverses intervencions per intentar-ho, repòs relatiu i hidratació sovint són recomanats, però no hi ha proves consistents indicant que puguin retardar el part (147). De la mateixa manera, sovint es prescriuen fàrmacs tocolítics, però de nou n'hi ha no hi ha dades fiables i coherents que suggereixin que cap agent tocolític pugui retardar el part més de 24-48 hores (148).

Les estratègies de prevenció de la prematuritat es divideixen en tres grups. *Taula 11*.

| **Prevenció de PP** | |
|---|---|
| **Primària** | • Evitar gestacions múltiples en TRA<br>• Evitar períodes intergenèsics curts<br>• Deshabituació del tabac/tòxics en pacients amb desig genèsic<br>• Evitar situacions estressants físiques o psíquiques<br>• Aconseguir IMC materns adequats pregestacionalment<br>• Prevenció de la malària en zones endèmiques |
| **Secundària** | • Cerclatge cervical<br>• Progesterona<br>• Pessari |
| **Terciària** | • Tocolísi<br>• Maduració pulmonar<br>• Adminsitració de sulfat de magnesi |

**Taula 11:** Estratègies de prevenció de la prematuritat.

**- Prevenció primària**

Està dirigida a evitar l'aparició d'una malaltia o problema de salut, mitjançant el control dels agents causals o els FdR, així doncs, es realitza sobre les persones sanes.

Alguns dels FdR però, corresponen a característiques intrínseques de la pacient, com poden ser l'edat, l'ètnia o els antecedents obstètrics, els quals no són modificables. Aquest fet, sumat a que només un 25-30% de les gestants presenten FdR detectables, condiciona que la prevenció primària tingui un baix impacte en la reducció de PP (12).

**- Prevenció secundària**

Són les mesures dirigides a aturar o retardar el progrés d'una malaltia ja present però que en el moment actual no presenta símptomes. En aquesta fase intervenen el diagnòstic i tractament precoç de la malaltia.

En el context de la prevenció del PP, utilitzant les eines explicades en l'apartat del cribratge de PP es detecten les pacients de risc les quals serien tributàries d'estratègies de prevenció eficaces. Les estratègies secundàries de la prevenció de la prematuritat són el cerclatge cervical, la progesterona vaginal i el pessari cervical. Les veurem desenvolupades en els següents apartats.

**- Prevenció terciària**

És aquella que es duu a terme per tal de prevenir, retardar o reduir les complicacions i les seqüeles d'una malaltia o complicació que ja està present.

En el cas de la prematuritat seria l'administració del tractament tocolític i la maduració fetal amb corticoides i la neuroprotecció amb sulfat de magnesi si s'escau en la pacient que presenta una APP.

### 4.3.1 Estratègies de prevenció secundària del PP

#### 4.3.1.1 Cerclatge cervical

El cerclatge cervical és un procediment quirúrgic en el qual es col·loca d'una sutura al voltant del cèrvix uterí, amb l'objectiu de donar-li suport mecànic i reduïnt així el risc de PP. *Figura 32.*

La darrera revisió Cochrane sobre l'eficàcia i la seguretat del cerclatge realitzada l'any 2017 va concloure que el cerclatge cervical redueix el risc de PP en dones d'alt risc i probablement redueix el risc de mort perinatal, però no mostra evidència de l'efecte diferencial entre el cerclatge basat en la història obstètrica o en l'indicat per exploració física. La qüestió de si el cerclatge és més o menys efectiu que altres tractaments preventius, especialment la progesterona vaginal, continua sense resposta (149) i probablement depèn de la població estudiada i la tendència hauria de ser la individualització dels tractaments.

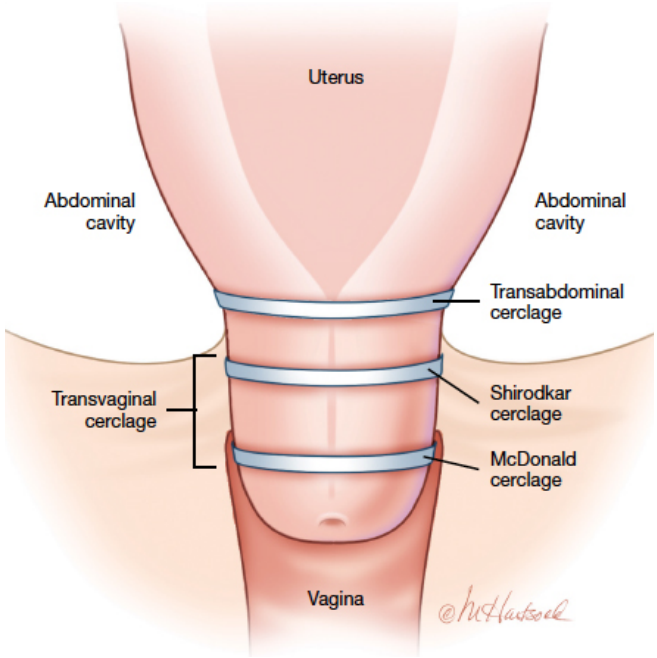



**Figura 32:** Localització de la sutura en els diferents tipus de cerclatge. *Transabdominal cerclage for managing recurrent pregnancy loss.* Crihfield E.G. et al. ObGyn, 2020.

La tècnica de cercaltge transvaginal inclou modificacions de les tècniques clàssiques de McDonald i Shirodkar, i cap estudi ha establert la superioritat d'una respecte de l'altra ni de l'ús de sutures, tot i que la més utilitzada sol ser una sutura trenada i no absorbible de polietilè tereftalat *(Mersilene) (150) (151).*

El cerclatge transabdominal, que pot ser realitzat via laparotòmica, o de manera menys invasiva, via laparosòpica, és a priori un cerclatge electiu que es realitza abans de la gestació o en tot cas en el primer trimestre i que reserva per a pacients en les quals el cerclatge transvaginal no és possible o bé per limitacions anatòmiques (antecedent de traquelectomia o cirurgies radicals del cèrvix) o antecedents de cerclatges transvaginals fallits (152) (153) (154). En aquest tipus de cerclatge, cal realitzar una cesària electiva, el moment òptim de la qual també és controvertit ja que s'intenta buscar un equilibri per evitar tant una prematuritat excessiva com un inici de part espontani. El cercaltge abdominal es pot deixar *in situ* i ser útil en posteriors gestacions.

La retirada electiva del cerclatge es realitza entre les 36 i les 38sg en el cas dels cerclatges transvaginals (7).

Des de fa alguns anys la majoria de guies clíniques (ACOG 2014 (155), NICE 2015 (156), RCOG 2011 (157)) recomanen una terminologia basada en la indicació del cerclatge:

**Cerclatge indicat per història (cerclatge primari o profilàctic)**

És el que es realitza de manera electiva abans d'evidenciar modificacions cervicals en gestants amb antecedents d'incompetència cervical. Es realitza entre les 13 i 16sg després del cribratge d'aneuploïdies i un cop passat el període de màxim risc d´avortament espontani (155).

La indicació més acceptada és l'antecedent de 3 o més PP o pèrdues gestacionals de segon trimestre (7), tot i que societats com la canadenca, justifiquen el cerclatge en dones amb antecedents que suggereixen un risc d'insuficiència cervical amb 1 o 2 pèrdues prèvies de segon trimestre o PP extrems (158). A més, en poblacions especials com poden ser les pacients amb antecedent de conització o cerclatge previ es podrien realizar amb l'antecedent de només una pèrdua.

**Cerclatge indicat per ecografia (cerclatge secundari o terapèutic)**

És el que es realitza en gestants amb antecedent de PP davant l'escurçament cervical ecogràfic (LC< 25mm) (148) abans de la setmana 26: una metaanàlisi de l'any 2011 estudiava les dones amb PP espontani anterior, gestació única i LC<25mm, i el cerclatge demostrava prevenir significativament el PP (PP<35sg: RR 0,70, IC 95% 0,55-0,89) i la mortalitat i morbiditat perinatal (RR 0,64, IC 95% 0, 45-0, 91) (160).

En casos seleccionats de gestacions úniques sense antecedents de PP en els quals s'objectivi un escurçament cervical progressiu malgrat el tractament amb Pg o pessari, es podria valorar la indicació d'un cercle indicat per ecografia (161).

L'ús del cerclatge cervical en gestacions úniques o gemel·lars amb LC curta sense antecedents de PP no ha demostrat millorar el pronòstic i fins i tot podria incrementar el risc de PP en les gestacions gemel·lars (162).

No obstant, cal valorar els casos amb antecedent de ≥1 pèrdua gestacional o PP<34sg acompanyat de LC<25mm (162) o l'antecedent d'història de trauma cervical (LLETZ ampli, traquelectomia, etc.) (163), on el cerclatge suposa una reducció de la taxa de PP.

**Cerclatge indicat per exploració física (cerclatge terciari o d'emergència)**

És aquell indicat per exploració física, davant l'evidència de dilatació cervical asimptomàtica (>1-2cm.) amb les membranes visibles a través de l'OCE.

En aquest casos, l'associació amb infecció o inflamació no és despreciable, podent arribar a una prevalença del 50%, motiu pel qual es recomana una amniocentesi que permeti valorar i descartar aquelles pacients en les quals el cerclatge podria ser nociu (164).

Una revisió sistemàtica i metaanàlisis de l'any 2015, tot i admetre limitacions per la potència dels estudis inclosos, mostra que el cerclatge indicat per exploració física s'associa amb un augment de la supervivència neonatal (71% en comparació amb el 43%; RR 1,65, IC 95% 1,19-2,28) i prolongació de l'embaràs (diferència mitjana 33,98 dies, IC 95% 17,88-50,08) en comparació amb la no realització de cerclatge (163).

Tot i la limitació del cerclatge en gestacions múltiples, en l'escenari de la dilatació cervical si que se'n reconeix la seva utilitat (165) (166) (167). Un recent estudi randomitzat del grup de Berghella presentava resultats sobre l'ús combinat de cerclatge, indometacina i antibiòtics en dones amb embarassos múltiples i dilatació cervical asimptomàtica abans de les 24sg i en el qual es va veure disminuir significativament el PP a totes les EG avaluades, posant en especial manifest la disminució del 50% de PP <28sg amb una disminució del 78% de la mortalitat perinatal (168).

#### 4.3.1.2 Progesterona

Com hem vist anteriorment, la Pg és considerada clau per al manteniment de l'embaràs i una disminució de la seva activitat està implicada en l'inici del part, així doncs, es contempla la disminució prematura de l'acció de la Pg com a mecanisme de la malaltia en la "síndrome del PP" (79).

La Pg és el tractament més freqüentment utilitzat en la prevenció del PP. Es pot administrar per diverses vies, oral, vaginal, rectal o intramuscular i existeix en diverses presentacions, comprimits, vials, òvuls o crema. La seva acció principal consisteix en el manteniment de la quiescència o repòs miometrial (169). A la vegada, la Pg actua impedint l'acció estimulant de les PG i de l'oxitocina, impedint així la presència de contraccions i l'escurçament cervical subseqüent (170).

Estudis liderats per Fonseca el 2009 (171), Hassan el 2011 (172) i Romero el 2012 (115) van concloure que l'administració de Pg vaginal en dones asimptomàtiques amb un escurçament

ecogràfic de la LC s'associava a una reducció significativa de la taxa de PP espontani i de la síndrome de dificultat respiratòria del nounat. En aquest mateix estudi, Romero, també va afirmar que en les gestacions gemel·lars, la Pg no reduïa significativament el risc de PP<33sg.

L'estudi OPPTIMUM, de l'any 2016, que incloïa gestants amb alt risc de PP que van ser aleatoritzades a rebre 200mg diaris de Pg vaginal *vs.* placebo, no va observar cap reducció del PP ni cap millora dels resultats obstètrics, neonatals o infantils en el grup de la Pg (173).

Un metaanàlisis de l'any 2018, liderat per Romero, concloïa que la Pg vaginal reduïa el risc de PP (PP<34sg: RR 0,72; IC 95%: 0,55-0,95) i millorava els resultats perinatals en gestacions úniques amb LC curta ecogràfica en el segon trimestre, sense cap efecte perjudicial demostrable sobre el neurodesenvolupament infantil (174).

Així doncs, la recomanació actual sobre la Pg és l'administració de Pg natural micronitzada (200mg/dia vaginal) en gestants asimptomàtiques amb embarassos únics i cèrvix curt (≤25mm) per prevenir el PP, independentment de si tenen història de PP previ o no.

En el cas de gestacions gemel·lars l'STOPPIT Trial (2009) no va aconseguir demostrar l'eficàcia de l'ús de la Pg vaginal (gel vaginal 90mg) en gestacions d'alt risc (175). En gestatns gemel·lars de baix risc no seleccionades el tractament amb Pg intramuscular o vaginal no millora el resultat perinatal, però si que ho fa quan es seleccionen gestants de risc per LC escurçada (176).
Un estudi egipci, augmentant la dosi de Pg vaginal (400mg/dia) en embarassos gemel·lars asimptomàtics amb cèrvix uterí curt ecogràfic (20-25mm) a les 20-24sg, en demostrava l'eficàcia per a reduir la incidència del PP amb la posterior reducció de la morbiditat i mortalitat neonatals associades (177). El metaanàlisi posterior de Romero, que incloïa el darrer estudi esmentat, confirmava que l'ús de Pg vaginal a major dosi reduia el risc de PP entre les 30-35sg, la mortalitat neonatal i algunes mesures de morbiditat neonatal sense observar efectes en el neurodesenvolupament infantil (178).

Per altra banda, la Pg no ha demostrat ser útil en la prevenció del PP després d'una APP (179) (180).

#### 4.3.1.3 Pessari

** veure apartat 5 (següent).*

# 5.- PESSARI

Informes primerencs sobre l'ús de pessaris per a la prevenció del PP relaten que es van utilitzar models dissenyats originalment per tractar prolapses genitals. *Figura 33.* El 1959, Cross va descriure la seva experiència utilitzant un pessari en 13 pacients amb algun FdR per a PP (antecedents de laceracions cervicals, incompetència cervical o úters didelfs). Vitsky, el 1961, va postular que la reducció de la pressió sobre el cèrvix impedia la protrusió de les membranes i suggeria que un pessari podria canviar la inclinació del canal cervical i comprimir el cèrvix uterí (181) (182).

**Figura 33:** Pessaris dissenyats per a la correcció del prolapse uterí que es van utilitzar en els primers intents de preveció del PP. Arabin B. et al. *Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, presenta and future*. Ultrasound in obstetrics and gynecology, 2013.

La clínica i els exàmens ecogràfics suggereixen que el pessari abraça el cèrvix uterí i canvia la inclinació del canal cervical en relació amb l'úter (183). Això es va demostrar de manera més sistemàtica i objectiva en un estudi observacional mitjançant ressonància magnètica (RM), que va demostrar que la col·locació del pessari provocava un angle uterocervical més agut i que aquest persisteix sempre que el pessari es mantingui *in situ* ben col·locat (23). *Figura 34*.

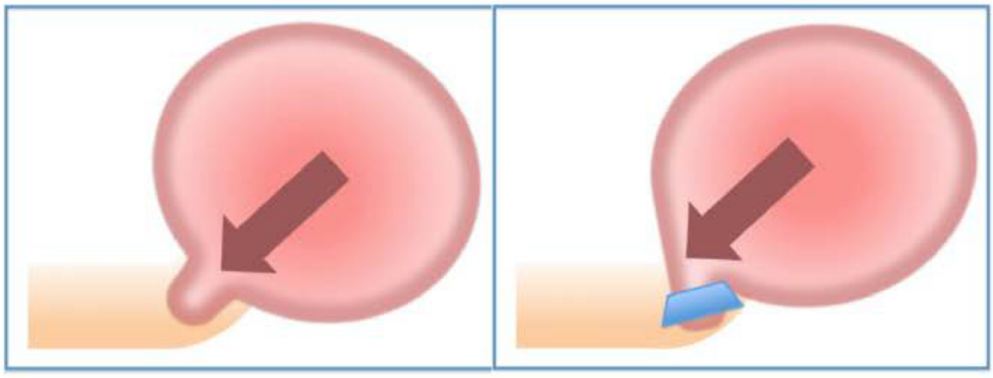


**Figura 34:** Esquem a il·lustratiu de com el pessari cervical angularia el cèrvix cap a la cara posterior de la vagina transmetent el suport del pes de la gestació a la paret anterior del segment uterí. Pratcorona L. *Usos del pessari cervical en gestacions amb alt risc de PP i cèrvix curt* (Tesi Doctoral).

Una altra hipòtesi és que el pessari ajuda al manteniment del tap de moc cervical. Els estudis han suggerit que el tap de moc cervical té un paper important en el manteniment de l'embaràs protegint la cavitat intrauterina de l'ascens d'infeccions (185)(186).

Actualment i en el nostre entorn, el pessari cervical per a prevenció de la prematuritat és un anell de silicona d'alta qualitat, flexible i elàstic que permet una col·locació fàcil i sense dolor.

El tractament amb el pessari s'ha d'iniciar abans que el cèrvix uterí s'esborri, en una fase inicial de l'escurçament cervical diagnosticat per ecografia transvaginal.

Hi ha diferents mides de pessari disponibles per permetre una millor adaptació a les característiques individuals de cada pacient. El diàmetre interior proximal dels pessaris d'Arabin varia entre 32 i 35mm i el diàmetre exterior distal entre 65 i 70 mm. També hi ha variació de l'alçada (17, 21, 25 i 30 mm), permetent l'elecció del pessari per tenir en compte la mida de l'úter o la paritat entre d'altres. *Taula 12.*
En general, un diàmetre interior proximal de 32mm és prou ample per envoltar el cèrvix uterí i s'utilitza generalment en tots els trimestres de la gestació. En pacients amb un cèrvix uterí augmentat de mida o amb una àmplia embudització és més adient un diàmetre interior proximal de 35mm. La paritat, les gestacions múltiples, la presència de polihidramnis o de prolapse genital també són altres factors a tenir en compte a l'hora d'escollir la mida del pessari.

| | *Proximal inner diameter* | | *Distal outer diameter* | | *Height* | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Clinical situation & results from TVS* | *32 mm* | *35 mm* | *65 mm* | *70 mm* | *17 mm* | *21 mm* | *25 mm* | *30 mm* |
| Short cervix 2nd trimester | | | | | | | | |
| Singleton | | | | | | | | |
| No or Y-shaped funneling | | | | | | | | |
| Nulliparous | √ | | √ | | | √ | | |
| Parous | √ | | | √ | | √ | | |
| V- or U-shaped funneling | | | | | | | | |
| Nulliparous | | √ | √ | | | √ | | |
| Parous | | √ | | √ | | √ | | |
| Twins | | | | | | | | |
| No funneling | | | | | | | | |
| Nulliparous | √ | | √ | | | | √ | |
| Parous | √ | | | √ | | | √ | |
| V- or U-shaped funneling | | | | | | | | |
| Nulliparous | | √ | √ | | | | √ | |
| Parous | | √ | | √ | | | √ | |
| Short cervix (e.g. after cone biopsy) 1st trimester | | | | | | | | |
| Singleton | | | | | | | | |
| Nulliparous | √ | | √ | | √ | | | |
| Parous | √ | | | √ | √ | | | |
| Twins | | | | | | | | |
| Nulliparous | √ | | √ | | | √ | | |
| Parous | √ | | | √ | | √ | | |
| Additional signs of 'prolapse' in any patient | | | | | | | | |
| Nulliparous | | √ | √ | | | | | √ |
| Parous | | √ | | √ | | | | √ |

**Taula 12:** Mides proposades del pessari Arabin per a diferents situacions clíniques. Arabin B. et al. *Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, presenta and future*. Ultrasound in obstetrics and gynecology, 2013.

La col·locació del pessari comporta un augment notable de fluix cervical/vaginal, per aquest motiu es van incorporar els pessaris perforats que faciliten el drenatge dels líquids produïts. *Figura 35.* L'augment del fluix no s'associa a canvis en el microbioma vaginal i no augmenta del risc d'infecció o corioamnionitis, per tant, no és una indicació per a l'administració profilàctica d'antibiòtics.

**Figura 35:** Pessari cervical d'Arabin. Imatge web Dr. Arabin (https://dr-arabin.de/produkt/arabin-cerclage-pessary-perforated/?lang=en).

Malgrat la llarga experiència en l'ús del pessari cervical per a prevenció de la prematuritat, a dia d'avui, el seu ús i indicació continuen essent controvertits.

L'any 2000 es va publicar la primera revisió sobre l'ús del pessari en dones amb un cèrvix uterí incompetent o amb risc de PP (187): diversos estudis suggerien que els pessaris podien augmentar el percentatge de part a terme quan s'utilitzaven en aquestes pacient. A causa de la naturalesa deficient de la majoria dels estudis, es concloïa però, que els pessaris no haurien de substituir l'ús del cerclatge, però es podia considerar com a tractament complementari o en dones que no n'eren candidates.

L'any 2003, la Dra. Arabin, que informava d'un un conflicte d'interès important, per ser la propietària de la manufactura dels pessaris cervicals, publicava un estudi de casos i controls en el que s'incloïen gestacions úniques i múltiples en les que s'identificava un cèrvix curt (LC≤25mm) mitjançant ecografia transvaginal i en el que es concloïa que la inserció d'un pessari vaginal podia ser un tractament preventiu rendible en pacients amb risc de PP (188). *Taula 13.*

**Table IV.** Pregnancy outcome for each subgroup of the case-control study

| Preterm birth | Singleton pregnancies (n=24) | | | Twin pregnancies (n=46) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pessary (n=12) | No pessary (n=12) | Significance* (n=23) | Pessary (n=23) | No pessary | Significance* |
| <28 weeks (n.%) | 0 | 2 (17%) | ns | 0 | 1 (4%) | ns |
| <32 weeks (n.%) | 0 | 3 (25%) | ns | 0 | 7 (30%) | p<0.001 |
| <36 weeks (n.%) | 0 | 6 (50%) | p<0.001 | 8 (35%) | 12 (52%) | ns |
| Interval (days, mean/ range) between TVS before treatment or controls and delivery | 99 (70–134) | 67 (2–130) | p=0.0184 | 85 (43–129) | 67 (21–100) | p=0.001 |
| Gestational age (weeks+days) at delivery (mean/ range) | 38 (36+6–41) | 33+4 (26–38) | p=0.02 | 35+6 (33–37+4) | 33+2 (24+4–37+2) | p=0.02 |

*Test: Mann-Whitney

**Taula 13:** Resultats de l'estudi de casos controls publicat per Arabin B. et al. *Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix?* Journal of perinatal medicine, 2003.

L'any 2010 es va publicar una revisió Cochrane que no va identificar cap assaig clínic aleatori ben dissenyat per confirmar o refutar el benefici del pessari cervical, tot i que reportava que alguns assajos no aleatoris havien mostrat algun benefici del pessari cervical per prevenir el PP i posaven en relleu la necessitat d'assajos ben dissenyats. (189).

La Unitat de Prevenció de la Prematuritat de l'Hospital Vall d'Hebron va publicar l'any 2012 el primer estudi aleatoritzat per a avaluar l'ús del pessari per a prevenció de la prematuritat (190): el PECEP trial va incloure 385 gestants amb LC≤25mm identificat per ecografia que van ser aleatoritzades a pessari o a conducta expectant habitual. El part espontani abans de les 34sg va ser significativament menys freqüent en el grup del pessari que en el grup control i per tant es va concloure que l'ús del pessari podria prevenir el PP en gestants de risc seleccionades per cribratge ecogràfic transvaginal de LC en el segon trimestre. *Figura 36.*

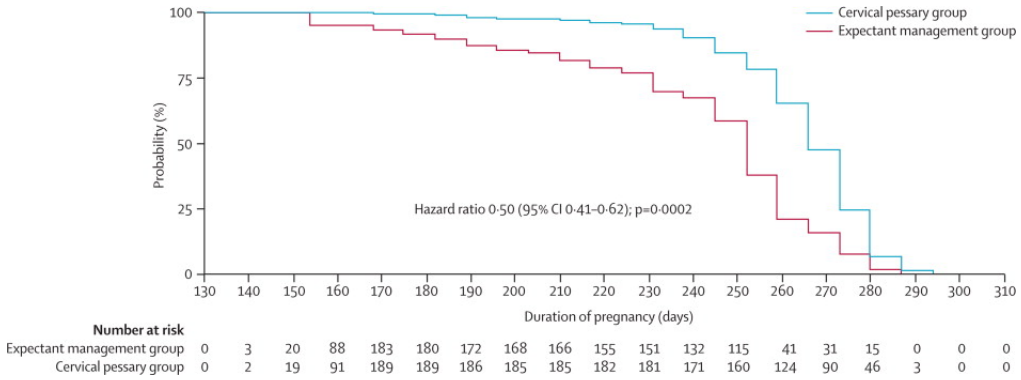



**Figura 36:** Corba de Kaplan-Meier de probabilitat de continuïtat de la gestació en el grup pessari i en el grup control. Goya M, et al. *Cervical pessary in pregnant women with a short cervix: an open-label randomised controlled trial.* The Lancet, 2012.

Posteriorment a aquest primer estudi randomitzat apareixen múltiples estudis similars amb resultats diversos.

L'any 2013, el grup xinès liderat per Huy va realitzar un disseny similar al del PECEP, però van aturar l'estudi quan duien només 108 pacients incloses degut a que la taxa de prematuritat era inclús inferior al 8% que havien considerat per calcular la mida mostral i evidentment, no van poder trobar diferències significatives pel que fa a la prematuritat o als resultats perinatals (192).

Posteriorment, la Fetal Medicine Foundation (FMF), altra vegada amb un disseny similar, però amb diferències metodològiques importants respecte el PECEP, com és l'ús concomitant de Pg o la falta d'entrenament de l'equip clínic, va obtenir resultats negatius per a la reducció de la taxa de PP i de resultats perinatals adversos (193).

El Dr Berghella, l'any 2017, va liderar el primer metanàlisi d'estudis randomitzats sobre el pessari (Goya M et al., 2012; Hui SY et al., 2013; Nicolaides KH et al., 2016), i mostrava com l'ús del pessari en gestants amb LC curta no redueix la taxa de PP <34sg ni la morbimortalitat fetal. En la discussió es posen de manifest les particularitat de cada estudi, destacant l'ús de Pg com a tractament concomitant i la manca d'entrenament de l'equip investigador en l'estudi de la FMF, que aportava més del 50% de les pacients i per tant feia inclinar l'estadística al seu favor (194).

La Dra Saconne, autora del metaanàlisi recentment esmentat, el mateix any 2017 va publicar un assaig clínic randomitzat amb 300 gestacions úniques, asimptomàtiques i amb LC≤25mm que van ser assignades a pessari o a control i a més, aquelles pacients que presentaven una LC≤20mm, van rebre Pg vaginal de forma concomitant. Van obtenir resultats positius tant per a al taxa de PP <34sg (15.3% grup control *vs* 7.3% grup pessari) com per PP<37sg. En aquest estudi es deixa constància de l'entrenament adequat en el maneig del pessari abans d'iniciar l'estudi per part dels investigadors (195).

L'any 2018 es publica un assaig clínic prospectiu randomitzat amb un disseny semblant a l'anterior amb Pg com a tractament concomitant en aquelles gestants amb LC≤20mm. La diferència principal ve donada per l'ús d'un altre model de pessari, el pessari *Bioteque*, dissenyat inicialment per al prolapse genital lleu amb diàmetres similars als d'Arabin però amb una alçada menor. *Figura 37.* Aquest estudi es va aturar amb el 50% del reclutament necessari sense mostrar diferències significatives en la taxa de PP o en resultats adversos perinatals. Els autors

fan notori que el pessari Bioteque no està dissenyat per a la prevenció de la prematuritat i que la mida mostral inclosa és insuficient (34).

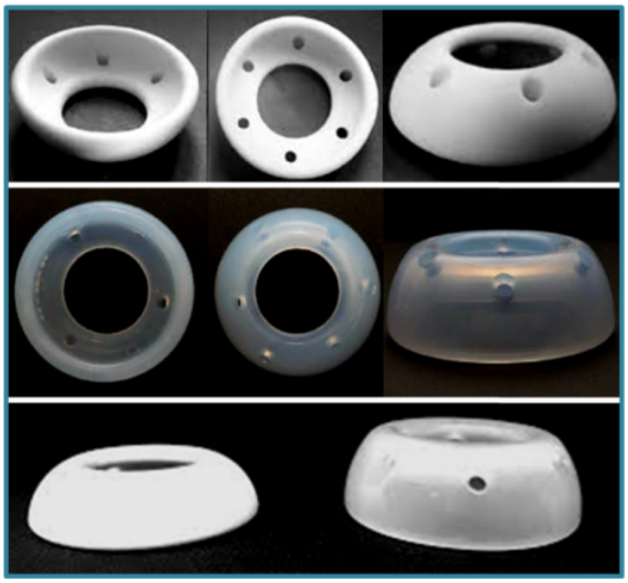


**Figura 37:** 1a fila: Pessari de Bioteque; 2a fila : pessari d'Arabin; 3a fila: vista lateral d'ambdós pessaris (esquerra: Bioteque, dreta: Arabin. Dugoff L. et al. *Prevention of preterm birth with pessary in singletons (PoPPS): randomized controlled trial* (adaptació). Ultrasound in obstetrics and gynecology, 2018.

El mateix any 2018, el grup espanyol liderat per la Dra. Cruz-Meguizo, presentava un assaig multicèntric, aleatoritzat de no inferioritat per comparar l'eficàcia del pessari cervical i de la Pg vaginal per prevenir el PP espontani en gestants amb LC≤25mm i concloïa que el pessari cervical no era inferior a la Pg vaginal per prevenir el part espontani abans de les 34sg en aquestes pacients (197).

Evidència científica fins l'actualitat de l'ús del pessari cervical per a prevenció de la prematuritat.

*Taula 14.*

| | | Publicacions PESSARI CERVICAL |
|---|---|---|
| Únics | Antec. de PP | |
| | Cèrvix curt | - Goya M, 2012<br>- Huy SY, 2013<br>- Nicolaides KH, 2016<br>- Saconne G, 2017<br>- Cruz-Melguizo S, 2018<br>- Dugoff L, 2018 |
| | Antec. de PP + Cèrvix curt | - Alfierevic Z, 2018 |
| | Post APP | - Pratcorona L, 2018<br>- Herman F, 2018<br>- Mastantuoni E, 2021 |
| Gemel·lars | No control de LC | - Liem S, 2013<br>- Nicolaides KH, 2016 |
| | Cèrvix curt | - Liem S, 2013<br>- Nikolaides KH, 2016<br>- Goya M, 2016<br>- Berguella V, 2017<br>- Dang VQ, 2019<br>- Norma J, 2021 |
| | Post APP | - Herman F, 2018<br>- Merced C, 2019 |

**Taula 14:** Evidència actual sobre l'ús del pessari en la prevenció de la prematuritat.

Com es pot observar en la taula anterior, la controvèrsia a dia d'avui continua essent evident. Cal afegir però, que quan es revisa la diversa evidència en profunditat s'objectiven diferències en el seguiment de les gestants portadores de pessari i que podria justificar les diferencies en els resultats obtinguts: la inserció de pessari amb LC molt disminuïdes, la retirada precoç del dispositiu o l'ús concomitant de Pg o antibiòtics durant el tractament amb el pessari són trets diferencials que juntament amb la manca d'experiència en la col·locació i seguiment del pessari, reconeguts pels grups investigadors, podrien ser el motiu de resultats discrepants entre els diversos estudis.

Els resultats positius en el PECEP trial del nostre grup investigador, van iniciar una línia d'investigació per avaluar l'ús del pessari cervical per a la prevenció de la prematuritat amb resultats molts encoratjadors en tots el camps estudiats (en gestacions múltiples (198), post APP (199), en gestació múltiples post APP (200)).

Un fet important és el seguiment de les pacients usuàries de pessari: quan el pessari es troba inserit a la vagina, al voltant del cèrvix, genera una ombra que no permet la mesura de la LC, el grup de Vall d'Hebron va descriure la tècnica correcta per a poder mesurar la LC en aquestes pacients (201). Si es realitza una ecografia transvaginal i s'introdueix la sonda a l'interior del pessari fins a contactar amb el cèrvix s'evitarà l'ombra generada pel mateix pessari permetent una correcta visualització i per tant mesura de la LC. *Figura 38.* Aquest control permetia igualar el maneig de les pacients del grup pessari al de les pacients del grup control.

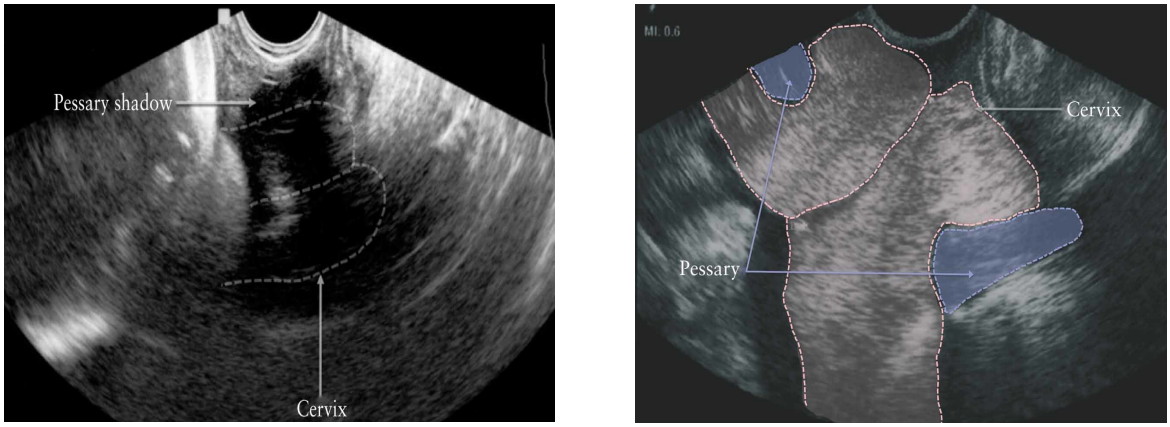



**Figura 38:** Imatge ecogràfica del cèrvix en pacient portadora de pessari. Esquerra: ombra del pessari sobre el cèrvix amb la tècnica ecogràfica convencional. Dreta: cèrvix visualitzat correctament amb el pessari al voltant (en blau) mitjançant la tècnica descrita. Goya M., et al. *Sonographic cervical length measurement in pregnant women with a cervical pessary* (adaptació). Ultrasound in obstetrics and gynecology, 2011.

En referència a l'experiència en el maneig i retirada del dispositiu, un a presentació oral al *14th World Congress in Fetal Medicine* de 2015, va mostrar com després de 4 anys de treball amb el pessari, els resultats perinatals i la durada de la gestació havia millorat de manera important, en comparació amb els 18 primers mesos d'ús del dispositiu i conclouen, per tant, que aquests canvis es deuen a la corba d'aprenentatge (202).

Davant la discrepància presentada entre estudis i confirmant que en aquests el seguiment del pacient després de la inserció del pessari va ser molt diferent entre els diversos centres d'estudi i que el nombre d'insercions de pessaris per centre sovint era <30 casos, es va presentar un estudi per tal de determinar el rendiment del pessari cervical en embarassos únics amb cèrvix curt basant-se en una corba d'aprenentatge en un sol centre. La corba d'aprenentatge i l'anàlisi de la suma acumulada van determinar que es requeria la col·locació i seguiment d'almenys 30 pessaris per veure millores significatives en el resultat primari de PP <34sg (203).

És per aquesta persistent discrepància entre resultats i continuant amb la investigació en el camp del pessari, que es proposa l'estudi sobre la docència del pessari creient que la formació del personal involucrat en la col·locació i seguiment de la pacients portadores de pessari té un paper del tot crucial en l'obtenció de resultats positius en el seu ús.

# 6.- MICROBIOTA

La microbiota és el conjunt del població bacteriana que existeix en el nostre organisme i que ve definida pel microbioma o genoma de la microbiota que és el conjunt de gens pertanyents a les bactèries que la composen.

El cos humà conté una diversitat d'ambients colonitzats per diversos grups de microorganismes, entre els quals predominen les bactèries. *Figura 39.* Aquestes comunitats microbianes estableixen amb l'hoste una relació de simbiosi de comensalisme i mutualisme.

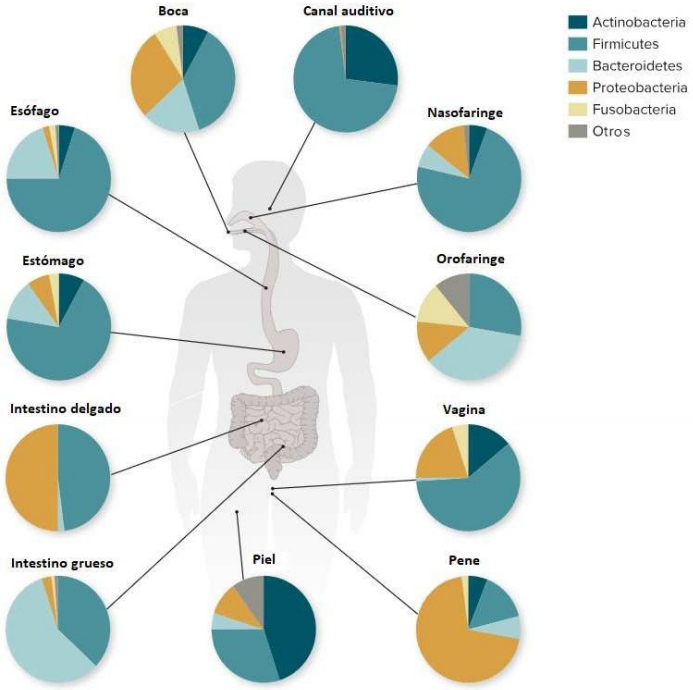



**Figura 39:** Localització de les poblacions en el cos humà i distribució del 5 tipus més comuns de bactèries. Fierer N. et al. *From Animalcules to an Ecosystem: Application of Ecological Concepts to the Human Microbiome.* Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics, 2012.

## 6.1 La microbiota en les diverses etapes de la vida de la dona

La microbiota vaginal pateix importants canvis compositius al llarg de a vida de la dona; l'aparell genital femení transcorre per diverses etapes, controlades per l'activitat endocrina, que condicionarà l'estructura i les condicions imperants a la cavitat vaginal (204). *Taula 15.*

Durant l'edat fèrtil és el moment de màxima concentració i efecte en el qual hi ha predomini de lactobacils; la seva disminució (disbiosi) condueix a l'aparició de vaginosi, d'aquí que l'ús de probiòtics representa una alternativa prometedora en diverses patologies ginecològiques.

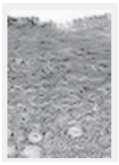
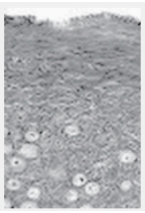
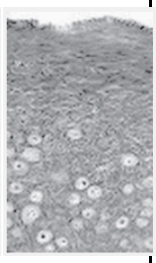
Tot i no tenir glàndules, la mucosa vaginal està recoberta per una secreció producte de l'exsudació del propi epiteli i de la procedent del cèrvix uterí que dona consistència a la mucosa. Aquesta exudació és molt rica en glucosa i aminoàcids que faciliten la colonització de la cavitat per bacteris, que constitueixen la microbiota autòctona. Per tal d'evitar l'establiment de microorganismes no desitjables, presenta també concentracions elevades de fagòcits, limfòcits i factors solubles com defensines, lactoferrina, proteïnes del sistema complement i immunoglobulines de tipus A.

En les nenes premenàrquiques el sistema endocrí està en repòs i en conseqüència la vagina presenta una mucosa fina i amb poca secreció en la qual escassegen els nutrients del què en resulta una microbiota resident que serà producte de la contaminació des de la pell i l'intestí.

Amb la pubertat, augmenta la producció de estròg ens fet que provoca l'increment de l'espessor de l'epiteli vaginal i la secreció d'un exudat ric en nutrients que propicia la colonització per lactobacils, el seu metabolisme fermentatiu genera un ambient àcid que eliminarà els contaminants intestinals i controlarà la proliferació excessiva de *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans* i d'altres patògenes potencials.

L'embaràs indueix una certa immunosupressió per tal d'evitar el rebuig del fetus. Aquest efecte es veurà compensat per la disminució del pH vaginal, degut a l'augment de la secreció de nutrients i al conseqüent increment de la concentració de lactobacils, sobretot durant el tercer trimestre. La raó d'aquests canvis és la protecció de la mucosa vaginal davant del possible desenvolupament de patògenes vaginals.

En les dones postmenopàusiques, la interrupció del cicle estrogènic s'acompanya d'una gran disminució de la quantitat d'exudat vaginal i dels nutrients disponibles i les bactèries intestinals i de la pell tornen a ser la microbiota predominant.

| | NEONAT | 1 MES | PUBERTAT | MADURESA SEXUAL | EMBARÀS | MENOPAUSA |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Estrogen** | ++ | - | + | ++ | +++ | - |
| **Epiteli** |  | | |  |  | |
| **Glucogen** | + | - | -/+ | + | ++ | - |
| **pH** | 4-5 | 7 | 7-5 | 4-5 | 3,5-4,5 | 6,7 |
| **Microbiota** | Estèril Lactobacils | Escassa | Mixta | Lactobacils | Lactobacils | Mixta |

**Taula 15:** Fluctuacions de la microbiota vagina en funció dels canvis fisiològics en les diverses etapes de la vida de la dona. Álvarez-Calatayud G. *La microbiota en la mujer; aplicaciones clínicas de los probióticos* (adaptació). Nutrición Hospitalaria, 2015.

## 6.2 L'Estudi de la microbiota

En l'actualitat, tècniques modernes de seqüenciació d'àcid desoxiribonucleic (DNA) permeten identificar la gran part dels bacteris, ja que la majoria d'ells no es poden aïllar o cultivar mitjançant les tècniques habituals.

La seqüenciació d'àcid ribonucleic (RNA) ribosomal (rRNA) s'ha utilitzat per a caracteritzar la complexitat de les comunitats bacterianes de l'organisme i determinar-ne la seva funció.

L'arribada d'enfocaments moleculars independents del cultiu basats en la clonació i la seqüenciació de gens de rRNA ha millorat la comprensió de la microbiota vaginal mitjançant la identificació de taxons que no havien pogut estat cultivats anteriorment. Aquesta tècnica, però, està limitada pel seu alt cost i baix rendiment (205).

S'han desenvolupat, validat i publicat prèviament procediments per a l'extracció de DNA genòmic a partir de hisops vaginals congelats. Aquest procediment va proporcionar DNA genòmic sencer d'alta qualitat a partir de mostres vaginals (205).

El procés per obtenir la seqüenciació s'inicia amb l'extracció de l'àcid nucleic d'un hisop en una solució tamponada. La regió variable 4 del gen de l'rRNA s'amplifica a partir de l'àcid nucleic resultant amb la reacció en cadena de la polimerasa (PCR). Les seqüències resultants es combinen amb una base de dades de referència per determinar l'abundància bacteriana relativa. Aquest procediment complet pot tenir una durada aproximada de tres dies (206). *Figura 40.*

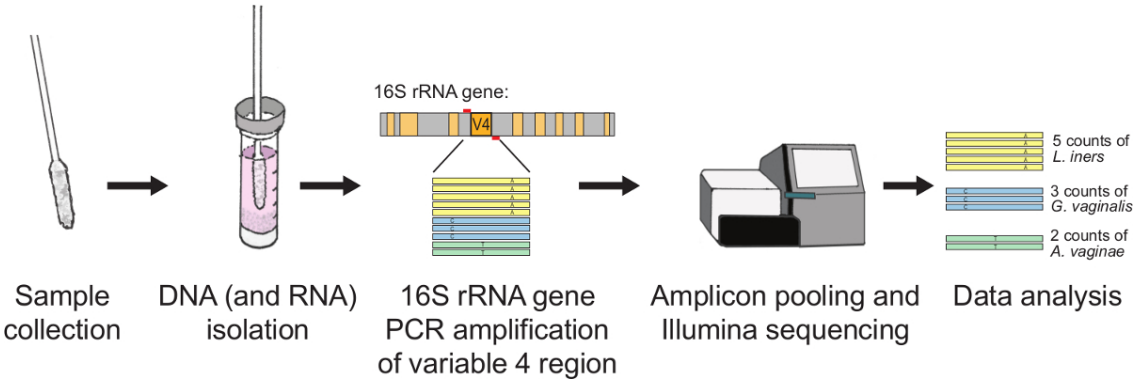



**Figura 40:** Esquema del procés de seqüenciació. Anahtar MN. et al. *Efficient Nucleic Acid Extraction and 16S rRNA Gene Sequencing for Bacterial Community Characterization.* JoVE journal, 2016.

## 6.3 Microbiota vaginal

La vagina humana i les comunitats bacterianes que hi resideixen representen una associació mutualista finament equilibrada (207) .

Des de l'informe i alhora descobriment del *Lactobacillus* (*L*), també anomenat bacil de Döderlein, com a habitant comú de la vagina humana, el 1892 per part de de Gustav Döderlein, es coneix que *Lactobacillus* és un gènere clau a la vagina. La presència de *Lactobacillus spp*. s'associa a un estat de salut i es creu que protegeix a les dones en edat reproductiva de patògens no autòctons, sens dubte, contribuint al manteniment d'un pH vaginal baix (<4,5) a través de la producció d'àcid làctic (208).

Diversos estudis han establert que existeixen almenys cinc tipus de microbiota vaginal, coneguts com a tipus d'estat comunitari (CST): quatre d'aquests CST estan dominats per un dels quatre *Lactobacillus spp*. que es troben habitualment a la vagina (*L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* i *L. gasseri*), mentre que restant no té un nombre substancial de *Lactobacillus spp*. i està format per una gran varietat de bacteris anaeròbis, incloses espècies associades a la vaginosi bacteriana

com *Prevotella, Megasphaera, Gardnerella vaginalis, Sneathia i Atopobium vaginae*. *Figura 41.* Tot i que aquests darrer CST es troba en dones asimptomàtiques, sovint s'associa amb un augment del risc d'infeccions de transmissió sexual inclòs el virus de la immunodeficiència humana (HIV), PP o resultats perinatals adversos (sèpsia post-avortament, avortament precoç i tardà, avortament recurrent, corioamnionitis o endometritis postpart) (208).

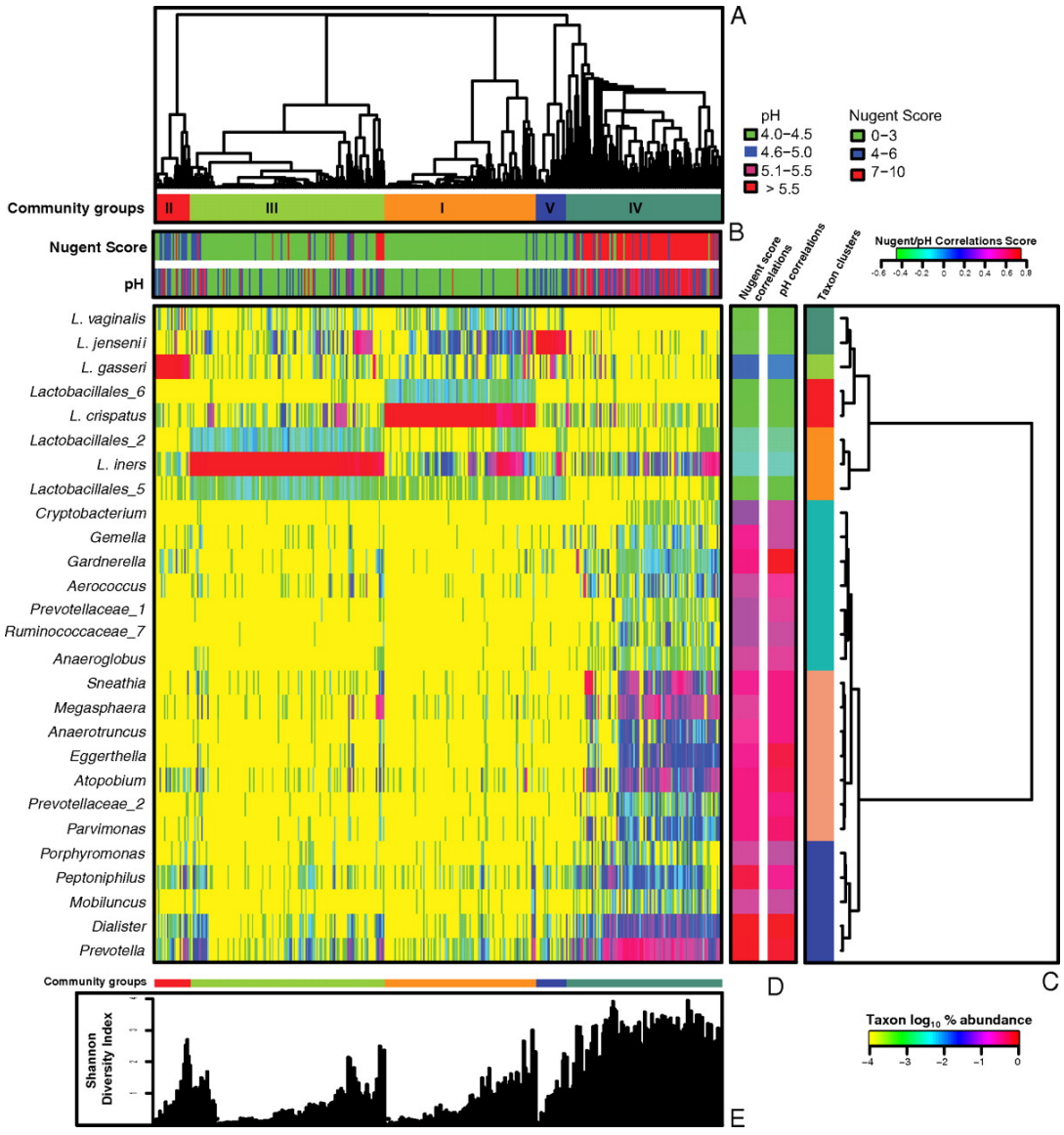



**Figura 41:** Mapa de proporcions de taxons microbians de les comunitats bacterianes vaginals. (A) Agrupació d'enllaços en funció de la composició que defineixen els CST. (B) Puntuació Nugent i mesures de pH. (C) Agrupació d'enllaços de taxons basat en la correlació entre un taxó i tots els altres taxons. (D) Correlació entre la presència d'un taxó i la puntuació de Nugent o pH. (E) Índexs de diversitat de Shannon. Ravel J. et al. *Vaginal microbiome of reproductive-age women.* PNAS, 2011.

## 6.4 La microbiota durant la gestació

El coneixement de la microbiota vaginal durant l'embaràs és recent i escàs, i només alguns estudis han examinat la microbiota vaginal en dones embarassades utilitzant mètodes independents del cultiu (209)(210)(211).

L'any 2009, Verstraelen et al., van concloure que presència de diferents espècies de *Lactobacillus* en la flora vaginal era important per determinar l'estabilitat de la mateixa. La presència de *L. crispatus* semblava assegurar la pròpia presència constant en la flora vaginal. *L. jensenii* també s'associava una microflora normal, però era més probable que desaparegués amb el transcurs de la gestació, fet que podia promoure el creixement excessiu d'altres bacteris. Per altra banda, la presència de *L. Gasseri* i/o *L. iners* feia més probable, en certa mesura, l'aparició de microflora vaginal anòmala (209).

L'any 2014, Romero et al, informem del primer estudi longitudinal de la microbiota vaginal en l'embaràs normal, que va permetre establir els 5 tipus de microbiota vaginal i en el qual es van observar diferències en la composició i l'estabilitat de la comunitat microbiana entre dones gestants i no gestants. *Lactobacillus spp.* eren els membres predominants de la comunitat microbiana durant l'embaràs normal (208). *Figura 42.*

El mateix 2014, Romero, va presentar els resultats d'un estudi que volia determinar si la microbiota vaginal de les dones embarassades que posteriorment tenien un PP espontani era diferent de la de les dones amb un part a terme, i concloïa que la composició dels taxons bacterians i l'abundància de comunitats microbianes vaginals, eren diferents en aquestes dues poblacions (35). *Figura 43.*

Seguint en la línia de les postulacions de Verstraelen de l'any 2009, investigacions més recents han posat de manifest la influència de la composició del microbioma vaginal en la LC durant l'embaràs (212)(213)(214) i diverses susceptibilitats a resultats adversos quan *L. crispatus* està absent o disminuit i és desplaçat per *L. iners, Gardnerella vaginalis*, o altres espècies bacterianes (215)(216).

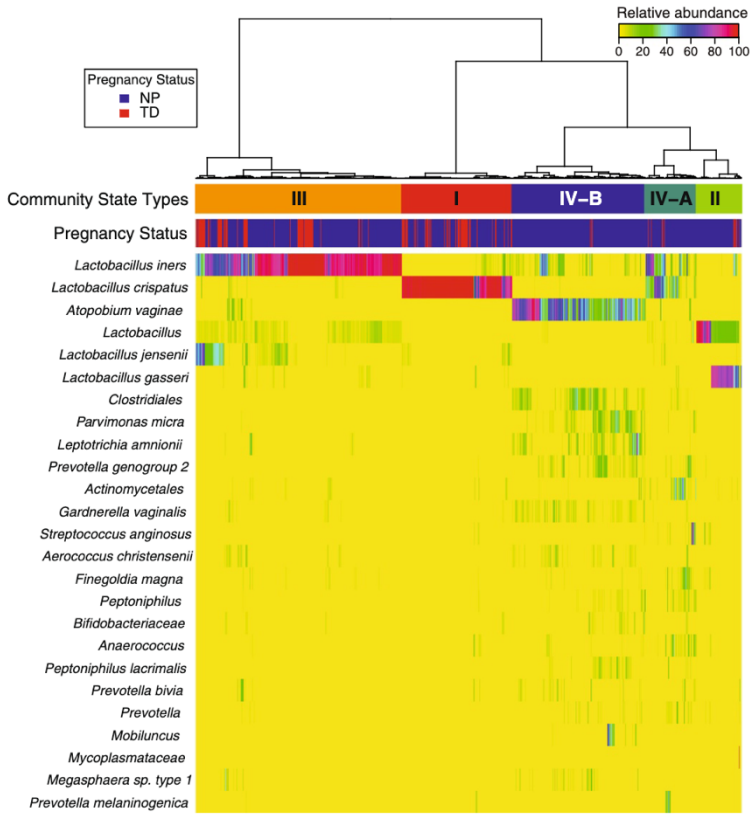



**Figura 42:** Mapa de proporcions de taxons microbians identificats a les comunitats microbianes vaginals de dones gestants amb part a terme i de dones no embarassades mostrejades longitudinalment. Romero R. et al. *The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women.* Microbiome journal, 2014.

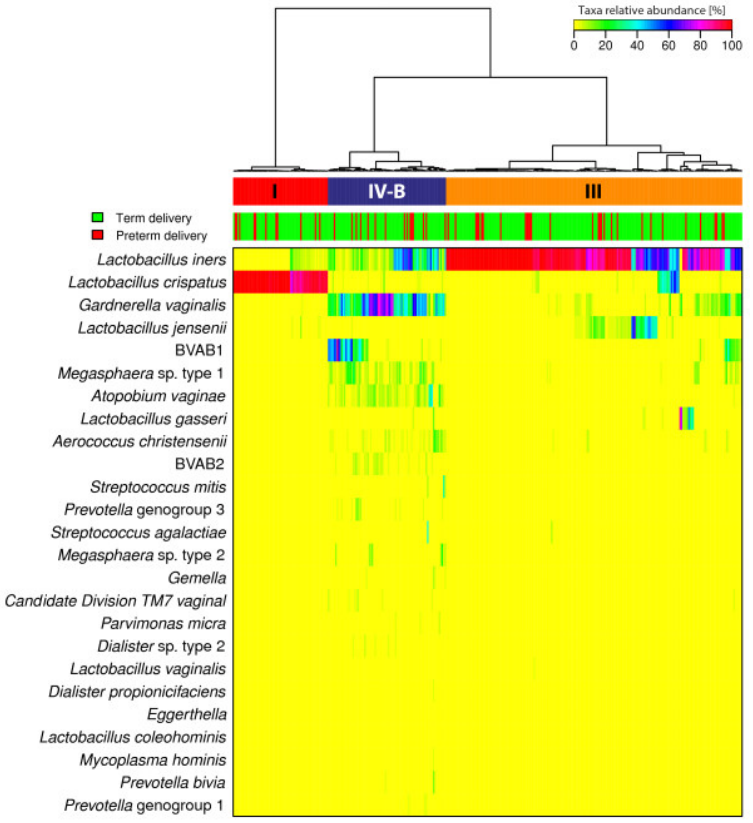



**Figura 43:** Mapa de proporcions de taxons microbians identificats a les comunitats microbianes vaginals de gestants amb part a terme i PP. Romero R. et al. *The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term.* Microbiome journal, 2014.

La presència d'una microflora vaginal anormal al començament de l'embaràs és un FdR per al PP. La presència única de *L. iners* va ser detectada el 85% de les dones amb PP, però només en el 16% de les gestant amb part a terme, suggerint així que la detecció exclusiva de *L. iners* al començament de l'embaràs podria estar associada amb el PP (217). *Figura 44.*

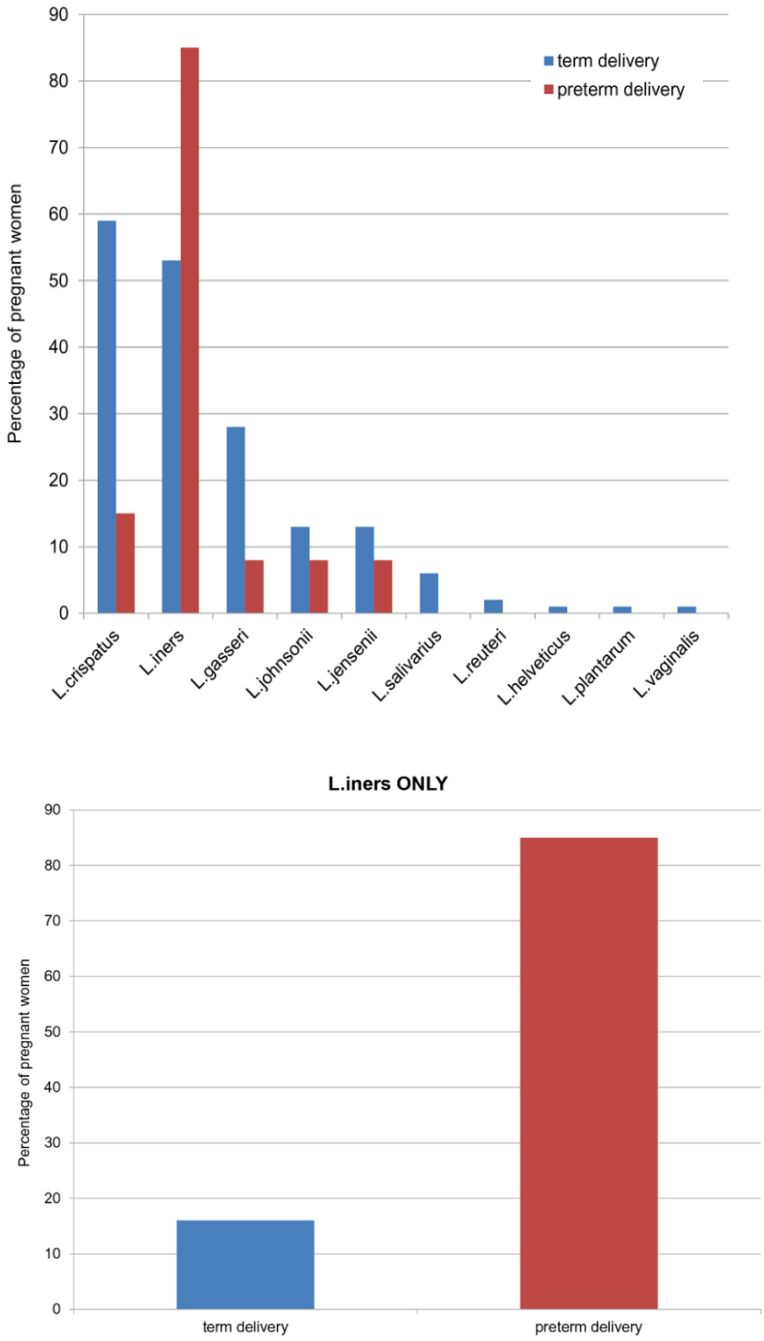



**Figura 44:** A dalt: Percentatge de les espècies de *Lactobacillus* vaginal més freqüents en dones amb part a terme i PP. A baix: Percentatge de *L. iners* com a espècie única de *Lactobacillus* en dones amb part a terme i PP. Petricevic L. et al. *Characterisation of the vaginal Lactobacillus microbiota associated with preterm delivery*. Scientific report, 2014

Així doncs, veient els resultats obtinguts fins a dia d'avui, sembla clar que la microbiota vaginal podria tenir un paper important en el risc de prematuritat. És per aquesta nova via d'estudi, que el nostre grup va decidir dissenyar i realitzar el primer estudi per avaluar el microbioma vaginal en gestants d'alt risc de PP, pacients amb LC escurçada i que eren portadores de pessari o cerclatge per aquest motiu, *vs.* pacients de baix risc amb un cèrvix normal.

# 7.- PLANTEJAMENT GENERAL I JUSTIFICACIÓ DE LA TESI

Malgrat els esforços de les últimes dècades per tal de reduir la taxa de prematuritat aquesta s'ha mantingut estable i només els avenços en el terreny de la neonatologia han pogut proporcionar un escenari millor per als nounats prematurs.
És per aquest motiu, que essent la prematuritat la primera causa de mortalitat neonatal i una de les primeres causes de morbiditat en la infància, que rau una gran importància en la cerca estratègies de prevenció de la prematuritat efectives que permetin reduir-ne la seva incidència i així les complicacions que d'ella se'n deriven.

La evidència ha demostrat que la prematuritat pot tenir una etiologia multifactorial i en són ben coneguts, com anteriorment s'han exposat els FdR que en són predisposants. La majoria d'estudis es centren en la prevenció secundària, i això és degut a que moltes vegades la prevenció primària recau en factors no modificables intrínsecs de la pacient.

El grup de prevenció de la prematuritat de l'Hospital Vall d'Hebron va iniciar l'estudi sobre l'ús del pessari cervical per a la prevenció de la prematuritat l'any 2007, però va ser l'any 2012, amb els resultats encoratjadors del PECEP-trial que es va apostar fermament per aquesta línia d'investigació, mostra d'això, en són les múltiples publicacions aconseguides per aquest grup en referència al pessari i les quals advocaven per l'ús del pessari com a eina per a la prevenció de la prematuritat.

Malgrat tot, l'evidència disponible a dia d'avui és molt controvertida i tot i que el nostre grup ha presentat diversos estudis amb resultats positius en l'ús del pessari en diferents escenaris, altres grups, el quals reconeixien que el maneig del pessari s'havia realitzat per personal no expert, presentaven estudis que mostraven resultats contraris. És justament aquesta discrepància entre resultats el que va motivar a plantejar un estudi sobre si la docència en la col·locació i el maneig del pessari podia interferir en la seva eficàcia.

La microbiota és un tema novedós i sobre el qual cada dia apareix més evidència de la seva importància i de la implicació que té en múltiples processos patològics arreu de l'organisme.
Els estudis sobre microbiota vaginal i gestació són recents, així doncs, l'any 2015 es va realitzar el primer estudi de la microbiota vaginal en l'embaràs normal que va permetre establir el 5 tipus

de microbiota vaginal i en el qual es van observar diferències en la composició i estabilitat de la comunitat microbiana entre dones embarassades i no embarassades.
Diversos estudis recents han posat de manifest la influència de la composició del microbioma vaginal en la LC durant l'embaràs i la possible susceptibilitat a resultats adversos quan hi ha canvis en la seva composició.

Per això i per tal de continuar aprofundint en el coneixement de la microbiota durant la gestació es va plantejar un estudi per tal d'avaluar i comparar les possibles diferències en la microbiota de gestants normals i gestants de risc amb cèrvix curt i objectivar si l'ús d'elements de prevenció secundària com el cerclatge o el pessari podien produir canvis en la mateixa.

Aquests dos projectes d'investigació, la docència en el pessari cervical i l'estudi de la microbiota en gestants de risc portadores de pessari o de cerclatge cervical, han sigut motiu cadascun d'ells de la redacció d'un article d'investigació, que en aquests moments estan sent avaluats per a la seva publicació, i són els que configuren aquesta Tesi Doctoral.

# PART 2

## HIPÒTESI

Aquesta tesi doctoral es planteja amb les següents hipòtesis (H):

## NOPEX – Estudi sobre la docència en el pessari

- **H 1.1:** La col·locació del pessari cervical és correcta quan el personal que col·loca el pessari està entrenat per a aquesta finalitat.

- **H 1.2:** La mesura posterior de la LC és correcta quan el personal que realitza la tècnica està entrenat per a aquesta finalitat.

- **H 1.3:** La col·locació del pessari cervical no s'associa a l'aparició d'efectes secundaris negatius sobre la gestació.

## MICROBIOTA – Estudi de la microbiota vaginal en gestants amb risc de PP

- **H 2.1:** La presència d'una microflora vaginal anormal a l'inici de l'embaràs és un FdR de PP.

- **H 2.2:** La composició de la microbiota vaginal durant l'embaràs canvia en funció de l'EG, amb un augment de l'abundància relativa de *Lactobacillus spp.*, i una disminució d'espècies microbianes.

- **H 2.3:** Les gestants asimptomàtiques amb cèrvix curt presenten una microbiota vaginal diferent d'aquelles amb cèrvix normal.

- **H 2.4:** L'ús del pessari o el cerclatge en pacients d'alt risc de PP modifica microbiota.

- **H 2.5:** Una vegada assolit el terme, la microbiota en les pacients podadores de pessari o cerclatge per alt risc de PP és igual a microbiota de les pacients amb un cèrvix normal.

- **H 2.6:** La microbiota en les pacients podadores de pessari o cerclatge per alt risc de PP ambdós és diferent de les gestants amb PP.

# PART 3

## OBJECTIUS

## NOPEX – Estudi sobre la docència en el pessari

**Objectiu principal:**

- Avaluar l'impacte d'una formació específica en la col·locació del pessari entre 2 grups (entrenat *vs*. no entrenat).
- Avaluar l'impacte d'una formació específica en la mesura de la LC després de la col·locació del pessari cervical entre 2 grups (entrenat *vs*. no entrenat).

**Objectius secundaris:**

- Avaluar l'aparició d'efectes secundaris del pessari.
- Avaluar la necessitat de reposicionament del pessari o caiguda del mateix.
- Avaluar la proporció de retirada electiva i no electiva del pessari.
- Avaluar els resultats perinatals.

## MICROBIOTA – Estudi de la microbiota vaginal en gestants amb risc de PP

**Objectiu principal:**

- Correlacionar el microbioma vaginal de les gestants amb alt risc de PP (cèrvix curt) portadores de pessari o cerclatge amb el de les gestants de baix risc (cèrvix normal) i la seva relació amb el PP.

**Objectius secundaris:**

- Analitzar el microbioma vaginal en gestants baix risc.
- Analitzar el microbioma vaginal en gestants d'alt risc de PP (cèrvix curt).
- Estudiar l'evolució del microbioma vaginal després de la col·locació del pessari o cerclatge.
- Identificar patrons de microbioma vaginal relacionts amb el PP.
- Estudiar el possible mecanisme terapèutic associat al pessari o cerclatge com a futura teràpia del PP.

# PART 4

## PROJECTES D'INVESTIGACIÓ:

## MÈTODES I RESULTATS

# MÈTODES I RESULTATS PROJECTE 1

## NOPEX: **Valoració de col·locació de pessari cervical i mesura posterior de LC després de la col·locació: grup NOvell vs. grup amb formació sobre Pessari d'EXpert.**

La l'ús del pessari cervical com a intervenció per a la prevenció del PP en gestants amb cèrvix uterí curt és un procediment senzill, no dolorós, amb poques complicacions i amb un cost econòmic baix. La seva eficàcia depèn, en part, de l'experiència del professional que realitza el procediment, per tant, és raonable suposar que els obstetres sense formació i experiència en la maneig del pessari tenen més probabilitats d'inserir-lo de manera incorrecta, reduint així la seva eficàcia. No obstant això, mai s'ha avaluat l'impacte de l'experiència i la formació en col·locació del pessari i/o en la precisió de les mesures de LC posteriors.

Així doncs, l'objectiu d'aquest estudi va ser avaluar l'impacte de la formació en la col·locació del pessari a obstetres sense experiència en aquest procediment, comparant el percentatge de col·locació correcta i la precisió de les mesures de LC després de la col·locació del mateix en obstetres que van rebre formació *vs.* obstetres que no en van rebre. *(Annexe 1).*

### MÈTODES

#### Disseny de l'estudi

Aquest assaig clínic prospectiu, doble cec i aleatoritzat es va dur a terme a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona), entre l'abril del 2016 i el maig del 2019. El Comitè d'Ètica de l'hospital va aprovar el protocol (PR (AMI) 24/2016) *(Annexe 2),* i totes les participants van facilitar el seu consentiment informat *(Annexe 3),* per escrit.

Els obstetres sense experiència en la col·locació de pessaris es van assignar aleatòriament a un dels dos grups: el grup entrenat va rebre una formació específica i individual per a la col·locació de pessaris i el grup no entrenat no va rebre cap. La formació va ser impartida per obstetres amb més de 4 anys d'experiència en el maneig del pessari cervical.

#### Participants

Es va convidar a participar a l'estudi a totes les gestants derivades a la consulta de prevenció del PP per a la col·locació d'un pessari cervical.

Els criteris d'inlusió era qualsevol gestant que fos triburària d'un pessari, principalment gestants asimptomàtiques en les que a l'ecografia del segon trimestre s'evidenciava una LC escurçada (LC≤25mm) o cèrvix curt després d'un episodi resolt d'APP (LC≤25mm <30sg o LC≤15mm >30sg). Els criteris d'exclusió eren cerclatge cervical ja col·locat, anomalies fetals majors, presència de dinàmica uterina regular persistent, RPM, sagnat vaginal, placenta prèvia, sospita de corioamnionitis o corioamnionitis confirmada o mort fetal.

En el moment de la valoració de l'entrada a l'estudi, es va realitzar un examen amb espècul vaginal per excloure la dilatació cervical o l'exposició de les membranes.

**Aleatorització i ceg**

Les participants van ser assignades aleatòriament al grup entrenat o no entrenat. La seqüència d'aleatorització va ser generada per ordinador per la Unitat d'Estadística de l'Institut de Recerca Vall d'Hebron. Els professionals reclutadors o el coordinador de la prova no van poder accedir a aquesta seqüència.

L'estudi va ser doble cec, ja que ni els coordinadors experts en pessari ni les gestants coneixien el grup assignat.

**Intervencions**

Una vegada s'havia comprovat que la pacient complia els citeris d'inclusió/exclusió i havia signat el consentiment informat, el coordinador expert 1 realitzava la mesura de la LC (LC pre-pessari) i realitzava l'aleatorització.

Seguidament, l'obstetre sense experiència en la col·locació de pessari (del grup entrenat o no entrenat, segons l'aleatorització) inseria el pessari i realitzava la mesura de la LC (LC post pessari no expert).

En tercer lloc, l'obstetre sense experiència, sortia de la consulta, el coordinador expert 2, comprovava la posició del pessari, la corregia si calia, de manera que el pessari en qualsevol cas sempre quedava ben col·locat, i en mesurava la LC de nou (LC post-pessari expert). L'expert 2, complint el doble ceg, no sabia si l'obstetre no expert que havia col·locat el pessari havia estat o no entrenat.

Seguint la pràctica clínica habitual de la consulta de prematuritat, a les gestants portadores de pessari, se'ls va realitzar una ecografia transvaginal cada 4 setmanes fins a les 34sg.

El pessari era retirat de manera electiva a 37sg. Les indicacions per a la retirada prematura del pessari eren les habituals: sagnat vaginal actiu, sospita o confirmació corioamnionitis, dolor o contraccions uterines persistents malgrat el tractament tocolític durant un episodi d'APP.

**Mesures de resultat**

Els resultats primaris van ser el percentatge de pessaris col·locats correctament i la precisió de la mesura de la LC post-pessari per obstetres no experts (entrenats / no entrenats).
Els resultats secundaris van ser el percentatge d'efectes secundaris del pessari, la necessitat de reposicionament del pessari o la seva, la retirada electiva i no electiva del pessari i la presència de resultats perinatals adversos.

**Anàlisi de les dades**

La recollida de dades es va realitzar de manera prospectiva durant el període d'investigació i es va registrar en una base de dades electrònica dissenyada específicament per a aquest estudi.
Les dades categòriques es van informar com a freqüència i percentatge, i les comparacions entre grups es van realitzar mitjançant la prova de Khi quadrat o de Fisher, segons correspongués. Les variables contínues distribuïdes normalment es van informar com a mitjana i desviació estàndard, i les diferències entre grups es van avaluar mitjançant T-test per a mostres independents. Les variables contínues no distribuïdes normalment es van informar com a mediana i rang interquartílic (IQR) i les diferències entre grups es van avaluar mitjançant la prova U de Mann-Whitney. La mida de l'efecte de les dades categòriques es va mesurar mitjançant el RR amb un IC del 95%. Per a variables contínues, la distribució normal es va verificar mitjançant la prova de Shapiro-Wilk.

El coeficient de correlació intraclasse (ICC) va avaluar la consistència entre observadors i l'acord entre les mesures de LC postpessari de no experts (entrenats / no entrenats) i experts. La comparació entre els grups entrenats i no entrenats es va realitzar mitjançant una regressió lineal múltiple.

La mida de la mostra es va calcular en funció del percentatge esperat de pessaris col·locats correctament: 80% en el grup entrenat i 50% en el grup no entrenat, amb una potència estadística del 80%. A partir d'una pèrdua estimada de seguiment del 10%, per detectar una diferència entre grups a un nivell de significació del 5%, s'havia de reclutar 90 participants (45 per grup).

Totes les anàlisis estadístiques es van realitzar amb el programari R, versió 4.0.5. El nivell de significació estadística a les dues branques es va establir en $p<0,05$. No es van fer anàlisis intermedis.

**RESULTATS**

Durant el període d'estudi, es va avaluar l'elegibilitat de 105 dones embarassades, d'aquests, 14 van quedar excloses. Així, un total de 91 dones es van incloure a l'estudi i es van assignar aleatòriament a obstetres entrenats (n=45) o no entrenats (n=46) sense experiència en la col·locació de pessaris. Per tant, es van incloure 91 participants a l'anàlisi de resultats primaris: 45 del grup entrenat i 46 del grup no entrenat. En 3 pacients (totes elles del grup no entrenat) no es va va ser possible el seguiment després de la col·locació del pessari i no es va disposar dels resultats neonatals i van ser exclosos de l'anàlisi de resultats secundaris. *Figura 45.*

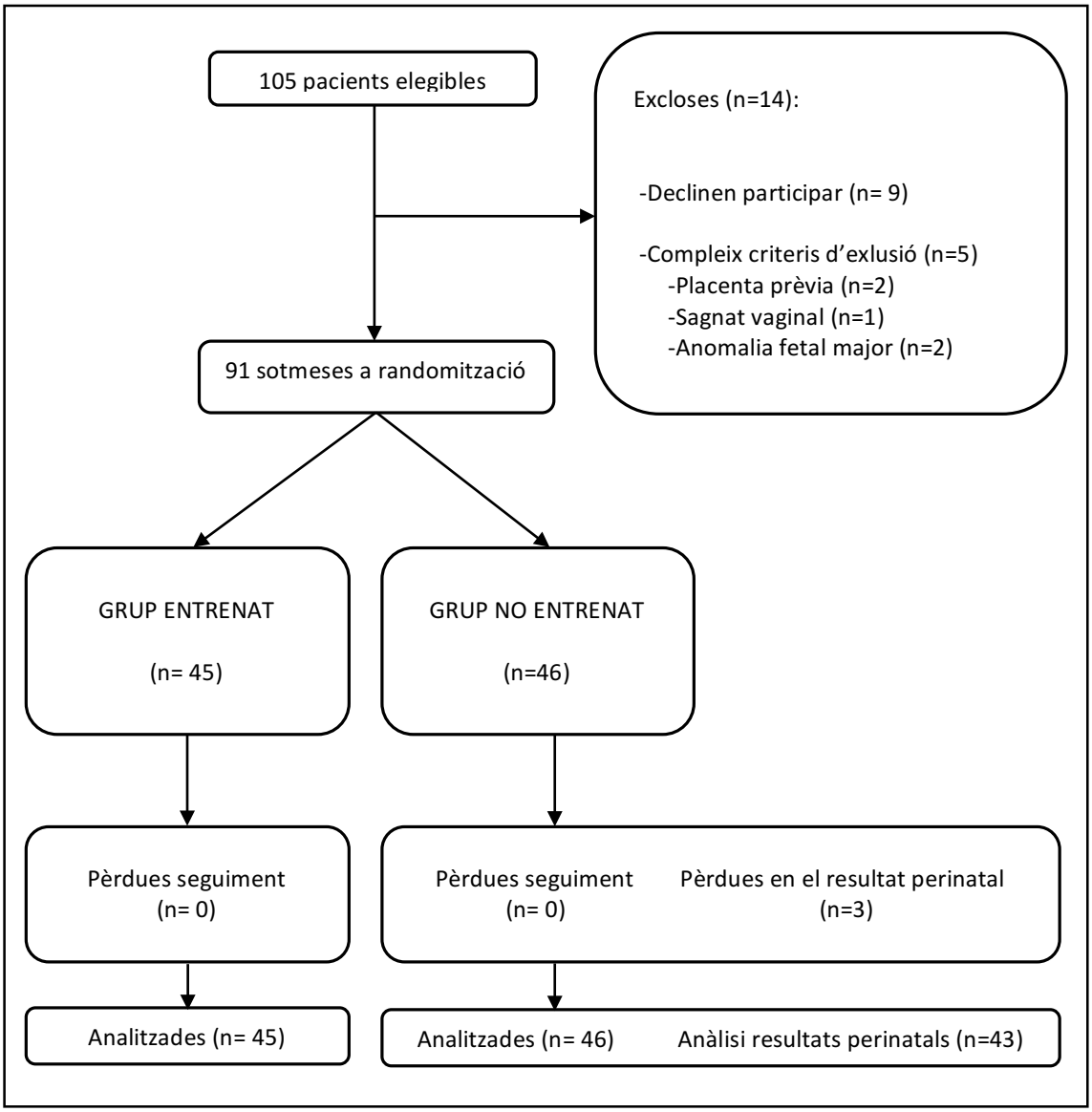



**Figura 45:** Diagrama de participants.

**Característiques demogràfiques**

En el moment de la inclusió, l'EG mitjana era de 24.2sg (desviació estàndard (SD), 3.47, que oscil·lava entre les 12 i les 32sg) i l'edat mitjana de la mare era de 32.1 anys (SD, 6.48). No es van observar diferències significatives entre els grups per a les característiques inicials. Pel que fa a les indicacions del pessari, 54 (59.3%) pacients eren asimptomàtiques amb un cèrvix uterí curt; d'aquests, 49 (53.8%) eren embarassos únics i 5 (5.5%) múltiples. Les 32 pacients restants (35.2%) tenien un cèrvix uterí curt després d'un episodi frenat d'APP: 28 (30.8%) eren embarassos únics i 4 (4.4%) múltiples. *Taula 16.*

| | **Grup no entrenat (n=46)** | **Grup entrenat (n=45)** |
|---|---|---|
| Edat maternal (anys) | 32.3 (6.4) | 31.8 (6.6) |
| IMC (kg/m$^2$) | 22.5 (21.2-24.7) | 23.6 (21.3-26.2) |
| Nul·liparitat | 25 (54.3%) | 23 (51.1%) |
| Ètnia | | |
| Àrab | 5 (10.9%) | 7 (15.6%) |
| Asiàtica | 1 (2.2%) | 0 (0%) |
| Caucàsica | 34 (73.9%) | 30 (66.7%) |
| Llatino-Americana | 6 (13.0%) | 6 (13.3%) |
| Negra | 0 (0%) | 2 (4,4%) |
| Tabaquisme durant la gestació | 5 (10.9%) | 7 (15.6%) |
| <5 cigarretes/dia | 2 (4.4%) | 1 (2.2%) |
| 6-20 cigarretes/dia | 3 (6.5%) | 6 (13.3%) |
| TRA | 3 (6.5%) | 3 (6.7%) |
| FdR de PP | 16 (34.8%) | 17 (37.8%) |
| Antecedent de PP | 6 (13.0%) | 5 (11,1%) |
| Antecedent RPM | 1 (2.2%) | 3 (6.7%) |
| Malformació uterina | 2 (4.3%) | 1 (2.2%) |
| Gestació múltiple | 3 (6.5%) | 5 (11.1%) |
| Conització cervical | 6 (13.0%) | 4 (8.9%) |
| Fibromes uterins | 1 (2.2%) | 2 (4.4%) |
| Motiu de consulta | | |
| Gestació única + asimptomàtica | 25 (54.3%) | 24 (53.3%) |
| Gestació única + simptomàtica | 14 (30.4%) | 14 (31.1%) |
| Gestació múltiple + asimptomàtica | 2 (4.3%) | 3 (6.7%) |
| Gestació múltiple + simptomàtica | 2 (4.3%) | 2 (4.4%) |
| Altres | 3 (6.5%) | 2 (4.4%) |
| EG a la randomització (setmanes) | 24.3 (4.03) | 24.0 (2.83) |
| LC a la randomització (mm) | 20 (15.0-22.0) | 18 (14-21.5) |
| *Funnelling* a la randomització | 18 (39.1%) | 17 (37.8%) |
| *Sludge* a la randomització | 4 (8.7%) | 3 (6.7%) |

**Taula 16:** Característiques basals de les participants de l'estudi*

Les variables contínues distribuïdes normalment s'informen com a mitjana (%) i desviació estàndard (DE), i les variables contínues amb distribució no normal es presenten com a mediana i rang interquartil.

*No hi ha diferències significatives entre grups, abans de les pèrdues de seguiment.

**Resultat principal**

La correcta col·locació del pessari va ser avaluada per un expert en pessari i es va classificar com a correcta en 44/45 casos per al grup entrenat (97.8%) i en 30/46 casos per al grup no entrenat (65.2%), amb un RR 1.5 (IC 95%: 1.21-1.86, p<0.001). *Figura 46.*

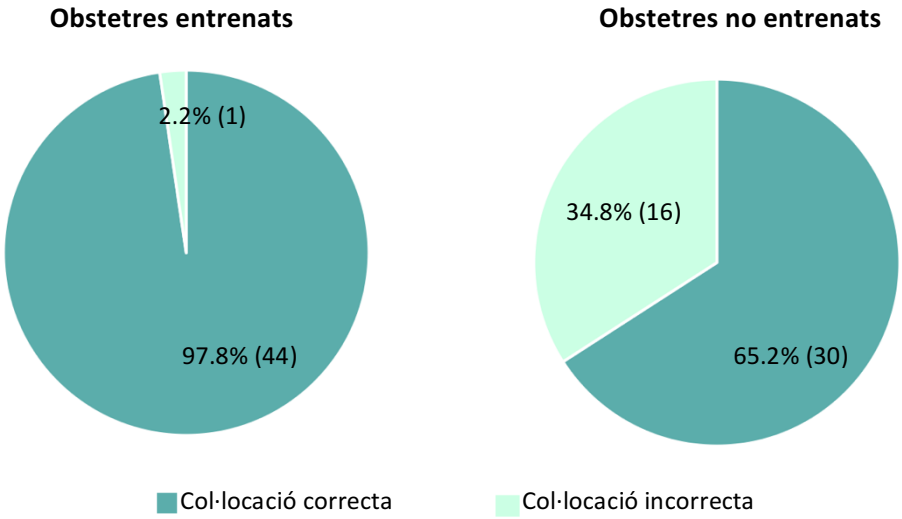



**Figura 46:** Gràfica de resultats de la correcta col·locació del pessari en funció del grup d'aleatorització (entrenat/no entrenat).

Pel que fa a la correlació entre observadors entre les mesures de LC postpessari d'experts i no experts, l'ICC va ser de 0.840 i 0.749 per al grup entrenat i no entrenat respectivament. *Taula 17.* Tot i que la correlació va ser més alta per al grup entrenat, la diferència no va ser estadísticament significativa (p=0.661). *Figura 47.*

| | ICC per consistència | ICC per acord |
|---|---|---|
| **Grup entrenat** | 0.842 (IC 95%, 0.726-0.911) | 0.840 (IC 95%, 0.724-0.910) |
| **Grup no entrenat** | 0.753 (IC 95%, 0.595-0.856) | 0.749 (IC 95%, 0.589-0.852) |

**Taula 17:** Comparació de les mesures de la LC postpessari realitzades per obstetres sense experiència en la col·locació de pessaris (entrenats / no entrenats) versus mesures de la LC postpessari realitzades per experts.

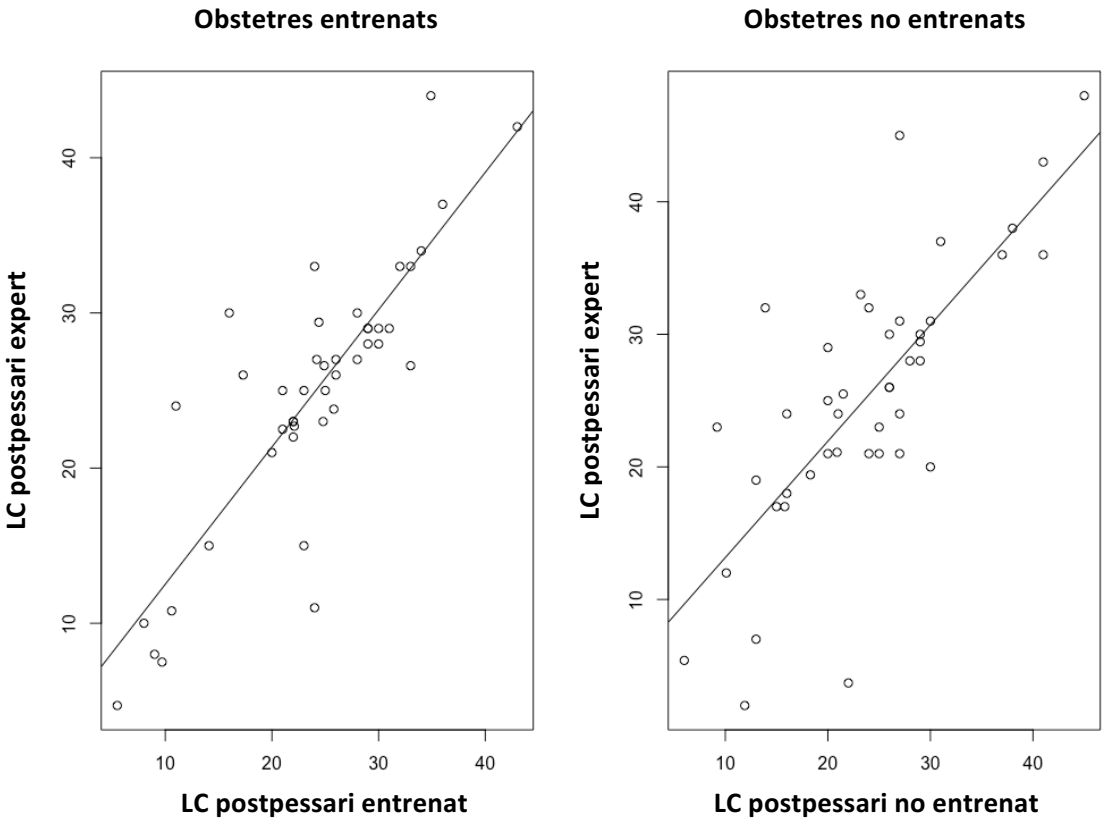



**Figura 47:** Diagrama de dispersió per a les correlacions de LC postpessari entre experts en pessari i ambdós grups no experts.per a l'acord i la coherència entre observadors es mostren a la taula.

**Retirada del pessari**

No es va produir cap esdeveniment advers matern rellevant associat amb l'ús del pessari. La retirda electiva del pessari es va dur a terme en 32 (71.1%) dones del grup entrenat enfront de 26 (60.5%) dones del grup no entrenat. En ambdós grups, el motiu principal de la retirada prematura van ser les contraccions uterines i la dilatació cervical. *Taula 18.*

**Resultats perinatals**

No es van observar diferències significatives entre els grups per als resultats obstètrics, com ara corioamnionitis, sagnat vaginal o RPM. *Taula 19.*

La mediana de l'EG al part va ser de 38.1 (IQR: 36.9-39.3): en grup entrenat el part es va produir a les 37.3sg (IQR: 37.0-39.6) i en el grup no entrenat a les 36.7sg (IQR: 36.2-39.3), no trobant diferències per a l'EG al part (p=0.553). Tampoc es van trobar diferències entre els grups per a la morbiditat i mortalitat neonatals. *Taula 20.*

| | Grup no entrenat (n=43) | Grup entrenat (n=45) | RR (IC 95%) | *p* valor |
|---|---|---|---|---|
| Efectes secundaris | | | | |
| Recol·locació sense retirada | 1 (2.3%) | 1 (2.2%) | 0.95 (0.06-14.8) | 1 |
| Caiguda del pessari | 2 (4.7%) | 2 (4.4%) | 0.95 (0.14-6.48) | 1 |
| Augment de fluix vaginal | 35 (81.4%) | 39 (86.7) | 1.02 (0.86-1.20) | 0.701 |
| EG a la retirada del pessari | 36.5 (32.3-37.0) | 36.7(35.7-37.1) | | 0.467 |
| Retirada electiva del pessari | 26 (60.5%) | 32 (71.1%) | 1.18 (0.87-1.6) | 0.408 |
| Retirada no electiva del pessari | | | | |
| Contraccions i dilatació | 10 (23.3%) | 9 (20.0%) | | 0.911 |
| Dolor | 5 (11.6%) | 2 (4.4%) | | 0.395 |
| RPM | 1 (2.3%) | 1 (2.2%) | | 1 |
| Sagnat | 1 (2.3%) | 0 (0%) | | 0.982 |
| Caiguda del pessari | 0 (0%) | 1 (2.2%) | | 1 |
| Altres | 1 (2.3%) | 1 (2.2%) | | 1 |

**Taula 18:** Seguretat del pessari segons grup de tractament

Les variables contínues distribuïdes normalment s'informen com a mitjana (%) i desviació estàndard (DE), i les variables contínues amb distribució no normal es presenten com a mediana i rang interquartil.

| | Grup no entrenat (n=43) | Grup entrenat (n=45) | RR (IC 95%) | *p* valor |
|---|---|---|---|---|
| EG al part (setmanes) | 36.7 (36.2-39.3) | 37.3 (37-39.6) | | 0.553 |
| Part espontani <28sg | 3 (7.0%) | 3 (6.7%) | 0.96 (0.2-4.48) | 1 |
| Part espontani <34sg | 3 (14.0%) | 6 (13.3%) | 0.96 (0.33-2.73) | 1 |
| Part espontani <37sg | 14 (32.6%) | 11 (24.4%) | 0.75 (0.38-1.47) | 0.543 |
| Corioamnionitis | 1 (2.3%) | 2 (4.4%) | 1.91 (0.18-20.32) | 1 |
| Tractament tocolític | 26 (60.5%) | 21 (46.7%) | 0.77 (0.52-1.15) | 0.279 |
| Maduració pulmonar (corticoides) | 24 (55.8%) | 20 (44.4%) | 0.8 (0.52-1.21) | 0.394 |
| Sagant durant la gestació | 3 (7%) | 1 (2.2%) | 0.32 (0.03-2.95) | 0.577 |
| RPM | 8 (18.6%) | 6 (13.3%) | 0.72 (0.27-1.9) | 0.7 |
| Mort fetal antepart | 2 (4.7%) | 0 (0%) | - | 0.455 |
| Tipus de part | | | | 0.317 |
| Eutòcic | 19 (44.2%) | 28 (62.2%) | | |
| Vacuum | 2 (4.7%) | 2 (4.4%) | | |
| Fòrceps | 10 (23.3%) | 5 (11.1%) | | |
| Cesària | 12 (27.9%) | 10 (22.2%) | | |

**Taula 19:** Resultats perinatals en funció del grup de tractament.

Les variables contínues distribuïdes normalment s'informen com a mitjana (%) i desviació estàndard (DE), i les variables contínues amb distribució no normal es presenten com a mediana i rang interquartil.

| | Grup no entrenat (n = 44) | Grup entrenat (n = 51) | RR (IC 95%) | *p* valor |
|---|---|---|---|---|
| Pes al néixer (grams) | 2985 (2310-3140) | 3055 (2365-3345) | | 0.173 |
| Mort neonatal | 1 (2.27%) | 0 (0%) | - | 0.443 |
| Malaltia per mebrana hialina | 4 (9.09%) | 7 (13.73%) | - | 0.307 |
| Ecografia cerebral anòmala | 0 (0%) | 3 (5.88%) | - | 0.097 |
| Sèpsia neonatal | 4 (9.09%) | 4 (7.84%) | 1.16 (0.31-4.37) | 1 |
| Enterocolitis necrotitzant | 1 (2.27%) | 1 (1.96%) | 1.19 (0.08-18.46) | 1 |
| Retinopatia | 0 (0%) | 1 (1.96%) | - | 1 |
| Ingrés a UCI-N | 9 (20.45%) | 12 (23.53%) | 0.87 (0.41-1.87) | 0.806 |

**Taula 20:** Resultats neonatals en funció del grup de tractament.

Les variables contínues distribuïdes normalment s'informen com a mitjana (%) i desviació estàndard (DE), i les variables contínues amb distribució no normal es presenten com a mediana i rang interquartil.

# MÈTODES I RESULTATS PROJECTE 2

## MICROBIOTA: **Estudi de la microbiota vaginal en gestants amb risc de PP.**

Investigacions recents han posat de manifest la influència de la composició del microbioma vaginal en la LC durant la gestació (212)(213)(214) i la susceptibilitat a resultats adversos quan la càrrega de *L. crispatus* està absent o disminuïda i a més, és desplaçada per *L. iners*, *Gardnerella vaginalis* o altres espècies bacterianes (212)(213)(218)(219)(220)(215). De la mateixa manera, dades recents han examinat la importància de la composició de la càrrega bacteriana vaginal en la configuració del risc de PP (216).

Els objectius del nostre estudi van ser avaluar el microbioma vaginal de gestants amb un cèrvix uterí curt *vs.* gestants amb cèrvix normal, i alhora comparar també el microbioma vaginal de les gestatns amb cèrvix curt abans i després de la col·locació del pessari o el cerclatge cervical. *(Annexe 4).*

### MÈTODES

#### Disseny de l'estudi

Entre el març del 2015 i l'abril del 2018 es va realitzar aquest estudi observacional longitudinal en cinc hospitals espanyols (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital de Torrejón de Ardoz, Hospital Sant Joan de Reus, Hospital Materno-Infantil de Canarias i Hospital de Sant Pau) per tal d'examinar el microbioma vaginal de dones gestants amb risc de PP, les quals eren portadores de pessari o de cerclatge cervical, *vs.* pacients de baix risc. La LC es va mesurar segons les directrius de la FMF a l'ecografia rutinària del segon trimestre. El protocol va ser aprovat pel Comitè d'Ètica local de cada hospital participant *(Annexe 5).* Totes les participants van donar el seu consentiment per escrit *(Annexe 6)*.

#### Participants

Les participants de l'estudi es van dividir en tres grups: grup control, grup pessari i grup cerclatge. Les dones amb un LC>25mm es van assignar al grup control, mentre que les que tenien una LC≤25mm es van assignar al grup de pessari o de cerclatge en funció de la LC i del protocol de cada hospital. Es van considerar com a criteris d'exclusió la preseència d'anomalies fetals majors, contraccions uterines regulars doloroses, hemorràgia vaginal activa, RPM, placenta prèvia, antecedent de conització cervical, tractament previ o actual amb Pg i qualsevol trastorn o medicació que pogués alterar el microbioma vaginal.

**Intervencions**

Es van recollir mostres cervicals i vaginals de totes les participants en el moment de la inclusió i abans de la intervenció (ceclatge o pessari), entre les 18 i 22sg (basal, hisop del segon trimestre) i al voltant de les 30sg (hisop del tercer trimestre).

Es van utilitzar els pessaris cervicals per a prevenció de la prematuritat (Dr Arabin GmbH & Co, Witten, Alemanya) de la mida habitual (65mm×25mm×32mm). El cerclatge cervical es va realitzar amb una banda de *Mersilene* mitjançant la tècnica Shirodkar modificada (221).

Les pacients de baix risc van seguir els controls habituals de la gestació. Les pacients assignades als grups de pessari o cerclatge van rebre informació detallada sobre possibles efectes secundaris i van ser seguides a les consultes de prematuritat dels diversos hospitals participants segons el protocol habitual i amb seguiment mitjançant control de LC ecogràfica (222)(201). Tant el pessari com el cerclatge van ser retirats de manera electiva al voltant de les 37sg. En aquest estudi, cap pacient va rebre tractament concomitant amb Pg.

Les indicacions per a la retirada no electiva del pessari o cerclatge van ser: sagnat vaginal actiu, molèsties greus, contraccions uterines persistents malgrat tractament tocolític, sospita de corioamnionitis o l'inici del part.

**Mesures de resultat**

El resultat principal va ser la comparació del microbioma vaginal en gestants amb cèrvix uterí curt (cerclatge o pessari) *vs.* gestants amb cèrvix normal (grup control). Els resultats secundaris es mostren a la *Taula 21*.

| |
|---|
| - PP espontani abans de les 28, 34, 37sg. |
| - RPM |
| - Nombre d'ingressos posteriors per APP (estada hospitalària materna, ús i característiques del tractament tocolític) |
| - Efectes adversos materns significatius: sagnat abundant, ruptura uterina, intoleràncIa física o psicològica a la col·locació del pessari, tolerància materna a la col·locació del pessari, l'eliminació del pessari i la satisfacció general amb el pessari |
| - Resutats neonatals: pes al néixer, mort antepart, mort neonatal, morbilitat neonatal, resultats adversos compostos. |

**Taula 21:** Resultats secundaris de l'estudi.

**Anàlisi de les dades**

Es van recollir hisops cervicals i vaginals mitjançant l'examen amb especuloscòpia. Els hisops es van emmagatzemar a -80°C fins que es van processar. Per determinar la composició del microbioma, es va extreure ADN genòmic dels hisops i es va amplificar i seqüenciar la regió V4 del gen rRNA 16S mitjançant PCR *(Annexe 7)*. Per a la determinació de la càrrega microbiana, la regió V4 del gen de l'ARNr 16S es va amplificar mitjançant PCR quantitativa en temps real (qPCR).

Les diferències en les variables clíniques es van avaluar mitjançant el programari SPSS 19. Es va utilitzar la prova de Khi quadrat per a les variables categòriques i la prova U de Mann-Whitney no paramètrica per a les variables contínues, amb una significació estadística fixada en $p<0.05$. Les dades de la seqüència microbiana es van analitzar mitjançant el programari QIIME 2. El connector d'importància del grup alfa per comprovar les diferències en la diversitat alfa es va implementar a QIIME 2. El connector ANCOM, integrat a QIIME 2, es va utilitzar per provar les diferències en la composició de la microbiota entre els grups segons el tractament i/o el moment temporal. Els CST es van assignar a cada mostra mitjançant agrupacions jeràrquiques amb mètriques de distància euclidianes i mètodes d'enllaç complets tal com es descriu a la literatura. Per investigar l'associació entre les dades del microbioma i les variables clíniques, s'han utilitzat models lineals mixtes tal com s'implementa al paquet d'Associació Multivariable amb Models Lineals (MaAsLin2). MaAsLin2 es va configurar amb els paràmetres següents: normalization="TMM", transform="LOG", correction="BH", analysis_method="LM", max_significance=0,25 (llindar de significació per defecte), min_abundance=0,0001, min_prevalence=0,1. L'edat es va afegir com a efecte fix. El número d'identificació del participant es va afegir com a efecte aleatori. Els resultats amb una taxa de descoberta falsa (FDR) inferior a 0,05 es van considerar significatius.

Es va utilitzar un model de regressió logística per predir l'efecte de l'abundància de *Lactobacillus* i el tipus de tractament (pessari o cerclatge) sobre l'EG al naixement (terme o preterme).

Les diferències en la càrrega microbiana entre els grups es van avaluar mitjançant la prova de rang signat de Wilcoxon no paramètrica (comparacions per parelles) i la prova U de Mann-Whitney (comparacions no aparellades per parelles). Es va utilitzar la prova de Kruskal Wallis per a variables contínues i la prova de Khi quadrat per a variables categòriques. Els valors de p es van sotmetre a una correcció de proves d'hipòtesis múltiples mitjançant el mètode Benjamini-Hochberg amb un llindar de taxa de descobriment fals de 0, 05*. (Annexe 8).*

**RESULTATS**

Es van valorar 114 gestants, 80 de les quals complien els criteris d'inclusió: 35 gestants amb LC>25mm (grup control) i 45 gestants considerades d'alt risc de PP (LC<25mm o antecedents de PP) a les quals es va indicar un pessari (n=26) o un cerclatge (n=19). Les 80 participants es van incloure amb una EG entre les 18 i les 22sg. Es van recollir les mostres al voltant de les 20sg (basal, hisop del segon trimestre) i les 30sg (hisop del tercer trimestre), amb un total de 152 hisops recollits. Es va utilitzar un pessari de la mateixa mida en totes les participants tributàries de pessari. En 7 participants només es va poder recollir la mostra inicial ja que van tenir un PP. *Figura 48.*

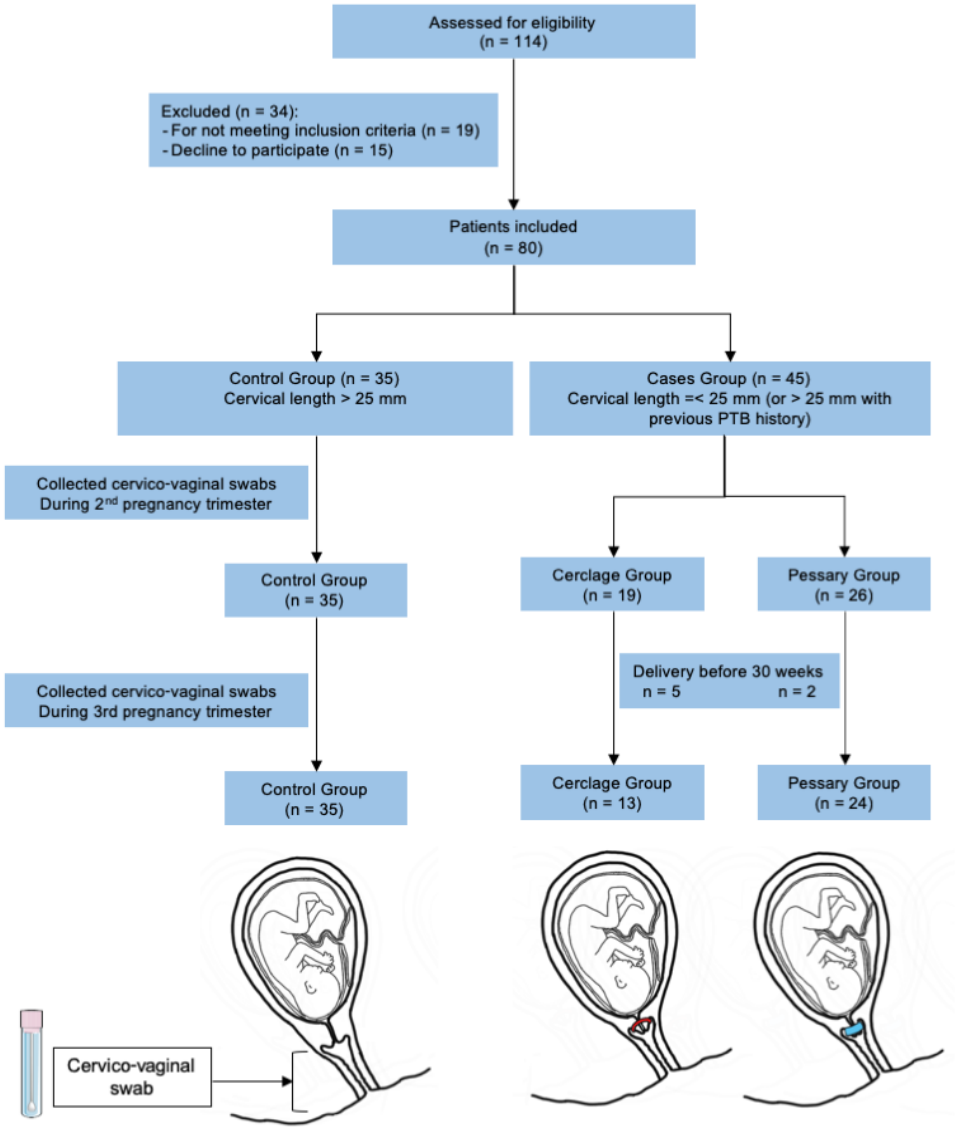



**Figura 48:** Diagrama de participants.

**Característiques demogràfiques**

La demografia entre els grups va ser similar. Com era d'esperar, la història obstètrica desfavorable, amb almenys un PP anterior, va ser més freqüent en els grups de pessari i cerclatge que en el grup control. *Taula22.*

| | Control (n=35) | Pessari (n=26) | Cerclatge (n=19) | *p* valor |
|---|---|---|---|---|
| Edat materna (anys) | 30.6 (5.8) | 31.0 (6.2) | 33.8 (5.1) | 0.125 |
| IMC preconcepcional (kg/m$^2$) | 24.4 (4.4) | 24.7 (4.9) | 26.0 (5.3) | 0.460 |
| Ètnia | | | | 0.250 |
| Afro-americana | 3 (8.6) | 1 (3.8) | 2 (10.5) | |
| Asiàtica | 1 (2.8) | 0 | 0 | |
| Àrab | 0 | 3 (11.5) | 0 | |
| Caucàsica | 24 (68.6) | 20 (76.9) | 14 (73.7) | |
| Hindú | 0 | 0 | 1 (5.3) | |
| Magrebina | 1 (2.8) | 0 | 1 (5.3) | |
| Sud-americana | 6 (17.1) | 2 (7.7) | 1 (5.3) | |
| Tabaquisme durant la gestació | | | | 0.689 |
| No | 16 (45.7) | 15 (57.7) | 10 (52.6) | |
| <5 cigarretes/dia | 16 (45.7) | 6 (23.1) | 6 (31.6) | |
| 6-10 cigarretes/dia | 1 (2.8) | 1 (3.8) | 1 (5.3) | |
| 11-20 cigarretes/dia | 2 (5.7) | 3 (11.5) | 2 (10.5) | |
| >20 cigarretes/dia | 0 | 1 (3.8) | 0 | |
| TRA | 0 | 0 | 3 (15.8) | 0.124 |
| Història obstètrica | | | | |
| Paritat sense PP previ | 15 (42.8%) | 15 (57.6) | 13 (68.4%) | 0.176 |
| Paritat amb al menys 1 antecedent de PP | 1 (2.8) | 6 (23.1) | 8 (42.1) | 0.002** |
| EG a la inclusió (setmanes) | 20.4 (0.9) | 20.8 (1.3) | 20.6 (1.5) | 0.100 |
| LC a la inclusió (mm) | 39.3 (6.9) | 19.1 (4.0) | 20.9 (3.9) | <0.0001** |

**Taula 22:** Característiques demogràfieques en els 3 grups d'estudi*

*Les variable continues es mostren com a mitjana (SD); les variables categòriques es mostren com a número de casos (%). **La significació estadística es va fixar en $p<0.05$.

**Resultats obstètrics i perinatals**

La LC va augmentar en els grups de pessari i cerclatge després de la intervenció i alhora, aquest augment va ser més gran en el grup del pessari. El grup de cerclatge va tenir més episodis d'APP, amb una major necessitat de tractament tocolític i de corticoides i conseqüentment amb una estada hospitalària materna més llarga. La taxa de PP <32, <34 i <37sg va ser més alta en el grup de cerclage que en els grups control i pessari (26,3% *vs.* 0 *vs.* 7,7%; 31,6% *vs.* 0 *vs.* 11,5%; 36,8% *vs.* 11,4 % *vs.* 26,9 %). L'EG al part també va ser menor en el grup de cerclatge que en els grups control i pessari (34,5sg *vs.* 36,8sg *vs.* 38,7sg). Finalment, el grup de cerclage va tenir resultats perinatals més pobres, amb diferències estadísticament significatives. *Taula 23.*

| | Control (n=35) | Pessari (n=26) | Cerclatge (n=19) | *p* valor |
|---|---|---|---|---|
| LC després del tractament (mm) | - | 27.6 (6.2) | 23.4 (4.6) | 0.067 |
| LC a les 30sg (mm) | 38.9 (8.6) | 26.8 (4.2) | 16.3 (7.1) | 0.001** |
| Símptomes a les 30sg | | | | 0.01** |
| No | 34 (97.1) | 20(76.9) | 18 (94.7) | |
| Si | 1 (2.9) | 6 (23.1) | 1 (5.3) | |
| LC a les 37sg (mm) | - | 16.7 (12.4) | 14.0 (19.8) | 0.347 |
| Símptomes a les 37sg | | | | 0.222 |
| No | 34 (97.1) | 21 (76.9) | 18 (94.7) | |
| Si | 1 (2.9) | 5 (19.2) | 1 (5.3) | |
| APP | 1 (2.9) | 5 (19.2) | 7 (36.8) | 0.005** |
| Tractament tocolític | 1 (2.9) | 5 (19.2) | 7 (36.8) | 0.005** |
| Adminsitació de corticoides | 2 (5.7) | 7 (26.9) | 10 (52.6) | 0.001** |
| Estada hospitlàrai materna per APP (dies) | 1.0 (1.2) | 1.7 (2.5) | 4.8 (6.7) | 0.045** |
| Corioamnionitis | 1 (2.9) | 1 (3.8) | 2 (10.5) | 0.387 |
| Sagnat durant la gestació | 3 (8.6) | 0 | 1 (5.3) | 0.315 |
| RPM | 1 (2.9) | 3 (11.5) | 2 (10.5) | 0.377 |
| Mort antepart | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0.197 |
| PP <24sg | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0.197 |
| PP <28sg | 0 | 2 (7.7) | 3 (15.8) | 0.068 |
| PP <32sg | 0 | 2 (7.7) | 5 (26.3) | 0.005** |
| PP <34sg | 0 | 3 (11.5) | 6 (31.6) | 0.002** |
| PP <37sg | 4 (11.4) | 7 (26.9) | 7 (36.8) | 0.082 |
| Qualsevol part <34sg | 0 | 3 (11.5) | 6 (31.6) | 0.002** |
| EG al part (setmanes) | 38.7 (1.8) | 36.8 (3.8) | 34.5 (5.9) | 0.003** |
| Tipus de part | | | | 0.704 |
| Eutòcic | 22 (62.9) | 19 (73.1) | 14 (73.7) | |
| Instrumentat | 5 (14.3) | 2 (7.7) | 1 (5.3) | |
| Casària electiva | 3 (8.6) | 1 (3.8) | 0 | |
| Cesària emergent | 5 (14.3) | 4 (15.4) | 4 (21.0) | |
| Pes al néixer (grams) | 3137.0 (383.1) | 2800.7 (814.5) | 2532.6 (1084.4) | 0.158 |
| Dies d'ingrés a UCI-N | 0.5 (2.3) | 6.1 (20.1) | 11.9 (23.3) | 0.056 |
| Total de dies d'ingrés neonatal | 1.4 (2.5) | 9.5 (24.0) | 12.1 (26.9) | 0.002** |
| Mort neonatal | 0 | 1 (3.8) | 2 (10.5) | 0.134 |
| Pes al néixer <1500 gr | 0 | 1 (3.8) | 6 (31.6) | 0.03** |
| Pes al néixer <2500 gr | 2 (5.7) | 11 (42.3) | 8 (42.1) | 0.001** |
| Enterocolitis necrotitzant | 0 | 0 | 2 (10.5) | 0.031** |
| Hemorràgia intraventricular | 0 | 1 (3.8) | 2 (10.5) | 0.262 |
| Sd. de distrés respiratori | 0 | 2 (7.7) | 3 (15.8) | 0.058 |
| Retinopatia | 0 | 0 | 0 | - |
| Sepsis neonatal | 0 | 1 (3.8) | 3 (15.8) | 0.030** |
| Resultat neonatal advers | 0 | 3 (11.5) | 4 (21.0) | 0.022** |

**Taula 23:** Característiques perinatals en els 3 grups d'estudi.

*Les variable continues es mostren com a mitjana (SD); les variables categòriques es mostren com a número de casos (%). **La significació estadística es va fixar en $p<0.05$.

**Resultat primari: comparacions del microbioma**

El microbioma de les gestants amb LC normal (grup control) estava representat per 10 gèneres que representaven més del 99% de les dades totals de seqüenciació, entre aquests, *Lactobacillus* (89%), seguit per *Gardnerella* (4.3%), *Bifidobacterium* (3.1%) i *Enterococcus* (0.5%). A nivell d'espècie, *L. iners* va ser l'espècie dominant (46.3%), seguit de *L. crispatus* (33.3%), *L. mulieris* (6.8%), *Gardnerella vaginalis* (4.8%), *Bifidobacterium* desconegut (4%), *Enterococcus* desconegut. (1.8%) i *L. gasseri* (1%). *Figura 49A. L. iners* i *L. crispatus*, les dues espècies més abundants, eren excloents l'una de l'altra (rho=-0.56, p=6.8E-14).

La composició del microbioma del grup control no va canviar significativament ente les dues mostres (període de 10 setmanes) a cap nivell taxonòmic específic, cosa que indica l'absència d'un perfil de microbioma específic relacionat amb un canvi en el microbioma.

L'anàlisi de la diversitat alfa en va indicar un augment (índex de diversitat de Shannon) de les espècies més abundants. A més, la càrrega microbiana del grup control no va canviar significativament entre el segon i el tercer trimestre. *Figura 49C*. Durant el període de seguiment, només cinc participants van tenir un canvi de CST: una pacient va passar de CST I a CST II, una pacient va passar de CST III a I, dues pacients van passar de CST IV a III i una pacient va passar de CST V a IV, fet que indica CST relativament estables en dones sanes. *Figura 49B.*

Pel que fa a l'efecte d'un cèrvix uterí curt sobre el microbioma vaginal, *Figura 50A*, les gestants tenien un nombre significativament menor de còpies del gen rRNA 16S/ng (p=0.01), fet que suggereix que una LC major afavoreix creixement microbià. Tanmateix, un cèrvix curt s'associava amb una major riquesa microbiana (p=0.009) i també a una tendència cap a una major uniformitat microbiana (p=0.15). *Figura 50B*. La diversitat no es va correlacionar significativament amb la LC, tot i que hi va haver una certa tendència (rho=-0.2, p=0.075). Aquestes diferències en la càrrega microbiana i la diversitat alfa no es van associar amb diferències en el perfil microbià (mètode ANCOM), sent les abundàncies relatives de *L. iners* i *L. crispatus* similars a les del grup control. Es va observar una correlació positiva entre l'abundància relativa de *Lactobacillus* i la LC>25mm (prova de correlació de Spearman, rho=0.43; p=0.004); tanmateix, no es va observar aquesta correlació per a LC<25mm (prova de correlació de Spearman, rho=0.227, p=0.16). *Figura 50C*. Es va trobar una menor abundància relativa de *Lactobacillus* al grup LC<25mm en comparació amb el grup LC>25mm (prova de Mann-Whitney, p=0.02), fet que suggereix que un cèrvix uterí curt pot no proporcionar un medi favorable per a *Lactobacillus*. El PP va ser més freqüent en el grup de cerclatge (model de regressió logística, p=0.008), però no es va associar amb cap espècie bacteriana, tot i que es va trobar una tendència per a *L. mulieris* (model de regressió logística, p=0.15).

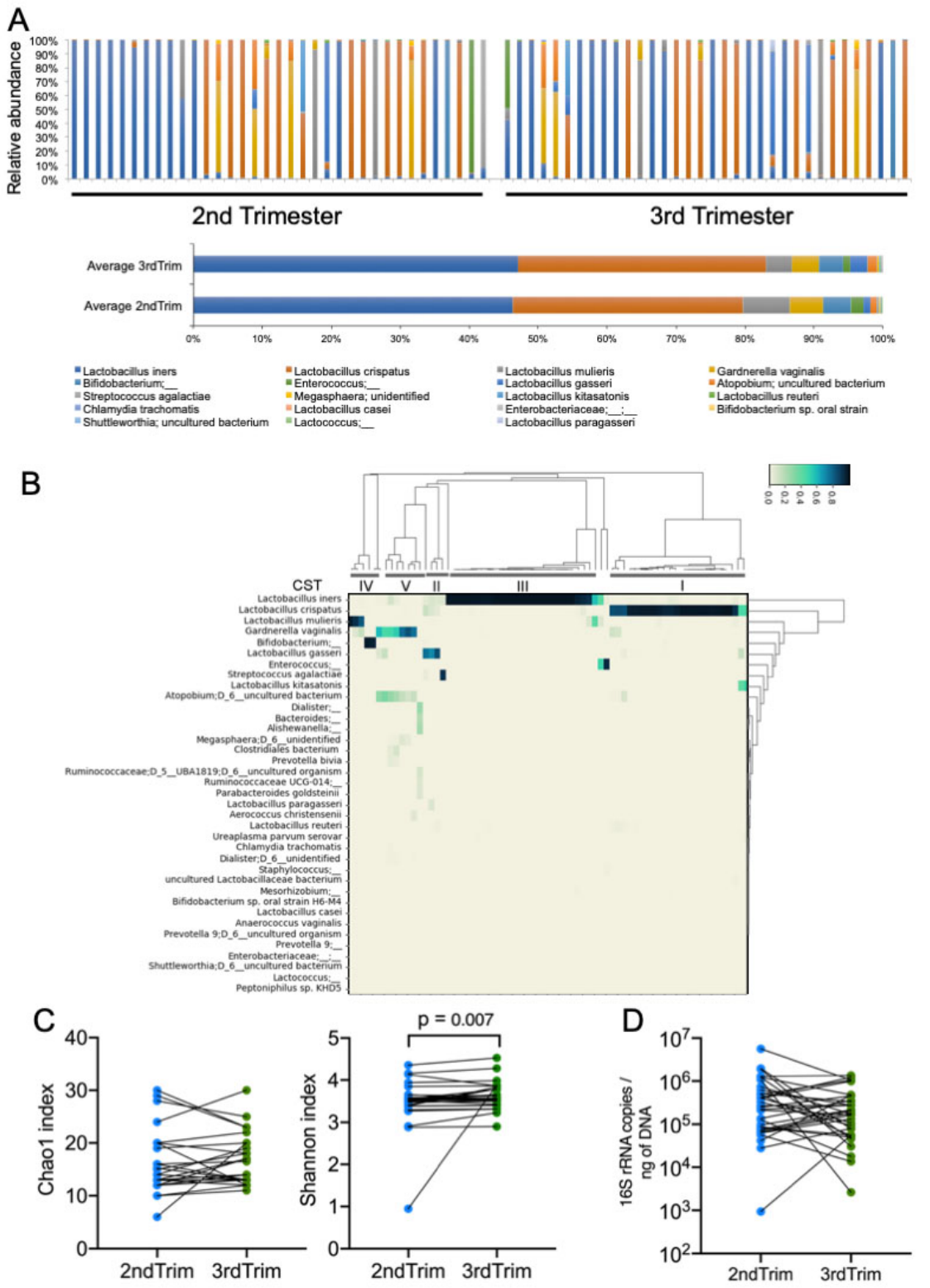



**Figura 49:** Comunitat microbiana vaginal de les gestants control al 2n i 3r trimestre. A) perfils de taxonomia de cada mostra d'hisop i perfils d'abundància relativa mitjana al 2n i 3r trimestre basats en les dades de la seqüència de la regió 16S rRNA V4 (V4-16S); B) representació de l'agrupació del microbioma vaginal en els cinc CST ; C) diversitat alfa microbiana basada en els índexs Chao1 i Shannon de les dades de la seqüència V4-16S; i D) càrrega bacteriana avaluada mitjançant l'amplificació del gen de l'ARNr 16S mitjançant PCR quantitativa.

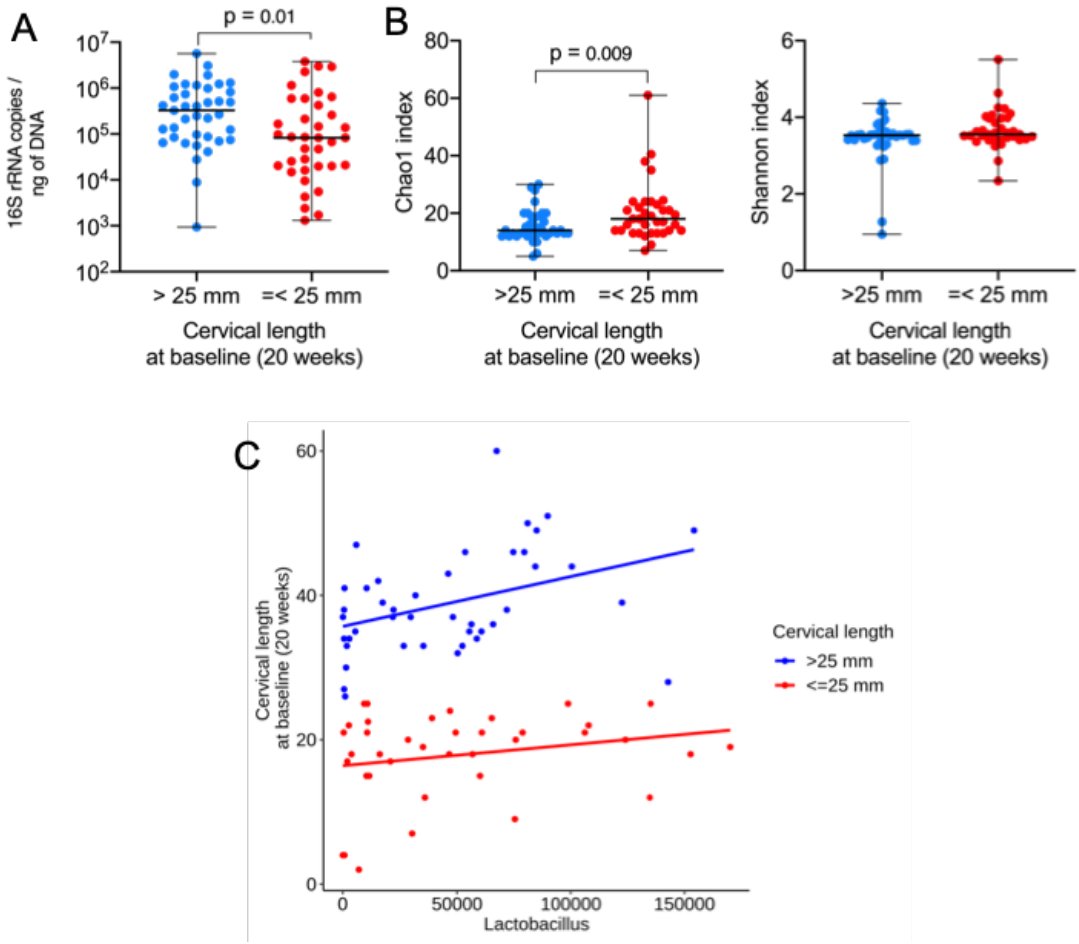



**Figura 50:** Efecte de la LC sobre la diversitat microbiana, la càrrega microbiana i l'abundància relativa de Lactobacillus a 20sg. A) càrrega microbiana avaluada mitjançant l'amplificació de la regió V4 del gen rRNA 16S mitjançant PCR quantitativa per a LC>25 mm i LC25 mm; B) la diversitat alfa microbiana avaluada pels índexs Chao1 i Shannon a les dades de la seqüència 16S per a LC>25 mm i LC25 mm (índex Chao1, p = 0,009; índex de Shannon, p = 0,15); C) correlació entre la LC i l'abundància relativa de *Lactobacillus* basada en dades de seqüència d'ARNr 16S (rho = 0,43, p = 0,04 per a CL>25 mm).

Pel que fa a l'efecte del tractament sobre la dinàmica del microbioma vaginal, l'anàlisi de la diversitat microbiana va indicar un augment de la riquesa microbiana (p=0.03; índex Chao1, prova de Wilcoxon) i un augment de la càrrega microbiana (p=0.018, prova de Wilcoxon) a les 30sg en el grup de cerclatge en comparació amb el grup control. *Figura 51A.* Aquests resultats es van confirmar mitjançant l'associació multivariant amb models lineals (FDR=0.001 per a la càrrega bacteriana i FDR=0.02 per a la riquesa microbiana). La riquesa microbiana i la càrrega microbiana no difereixen significativament entre els grups de pessari i control. Curiosament, es va observar una correlació negativa entre la riquesa microbiana i l'EG al part (rho=-0.24, p=0.03), dada que suggereix que una diversitat augmentada pot estar associada a un període gestacional

més curt. *Figures 51B i 51C*. Pel que fa a l'anàlisi de CST, les probabilitats de passar de qualsevol CST (I, II i V) a CST IV eren 15.1 vegades més altes en el grup cerclatge que en el grup control (p=0.005) i 10.2 vegades més altes en el grup cerclatge que en el grup pessari (p=0.02). *Figures 51D i 51E*. Aquestes troballes suggereixen que les pacients amb intervenció de cerclage tenen més probabilitats de passar a un CST amb una abundància relativa més baixa de *Lactobacillus*.

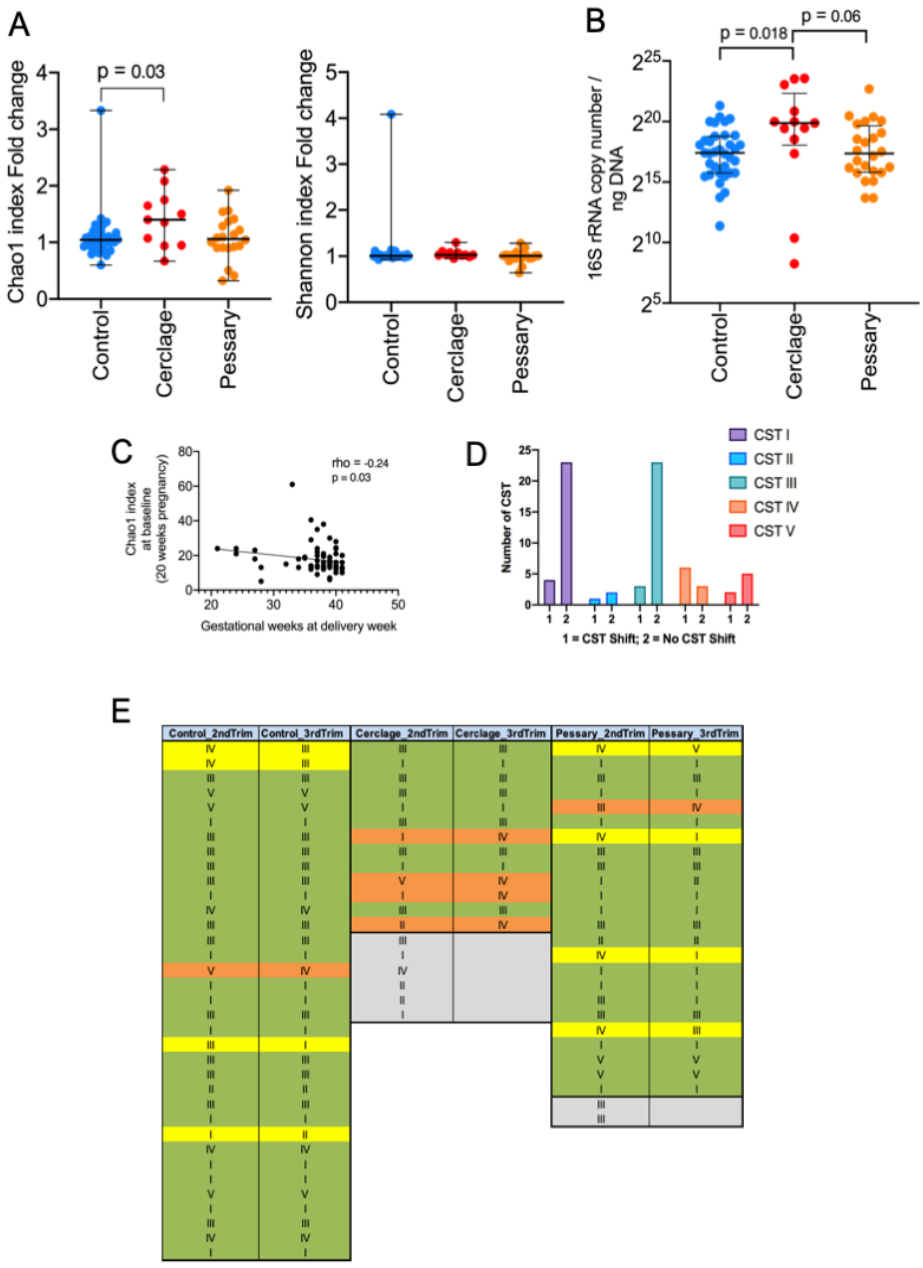



**Figura 51:** Diversitat microbiana, càrrega i CST al llarg del temps. A) Evolució de la diversitat alfa microbiana segons els índexs de Chao1 i Shannon com a canvis entre el 2n i el 3r trimestre. Només el grup de cerclatge va mostrar un augment significatiu de la riquesa microbiana; B) Augment de la càrrega microbiana al voltant de 30sg en el grup de cerclatge *vs.* el grup de pessari; C) Índex de Chao1 a la línia de base *vs.* EG en el moment del part, que mostra una correlació negativa (test de Spearman, rho = -0.24,

p = 0.03); D) CST canvi al llarg del temps; El canvi a CST IV va contribuir a la significació (p = 0.01); i E) el canvi de CST (I, II, III, V) a CST IV va ser més gran en el grup de cerclatge que en els grups de control o pessari (ràtio de probabilitats de 15, prova de Wald, p = 0.005) i pessari (ràtio de probabilitats: 10.2, prova de Wald, p = 0.02) grups. Les cel·les grises destaquen les mostres que falten a causa del PP abans de la setmana 30; les cel·les verdes indiquen que no hi ha cap canvi en CST; les cel·les grogues indiquen un canvi a qualsevol CST; les cel·les taronges indiquen el canvi de qualsevol CST a CST IV.

# PART 5

# DISCUSSIÓ

# DISCUSSIÓ PROJECTE 1

## NOPEX: Valoració de col·locació de pessari cervical i mesura posterior de LC després de la col·locació: grup NOvell vs. grup amb formació sobre Pessari d'EXpert.

**Troballes principals**

La taxa de col·locació correcta del pessari va ser significativament més alta en el grup entrenat, 97.8% *vs.* 65.2%. Per tant, el risc de col·locació incorrecta del pessari és més gran si no s'ofereix formació. A més, les mesures de LC postpessari en el grup entrenat van mostrar una correlació major amb les mesures dels experts, que en el grup no entrenat, tot i no arribar a ser una diferència significativa.

No es van objectivar diferències entre els dos grups en els resultats secundaris perinatals. Aquest fet ja era esperable ja que en abdós grups en pessari sempre estava col·locat correctament per la revisió del corredinador expert.

**Contextualització de la interpretació dels resultats**

Actualment, l'ús del pessari per a la prevenció del PP encara està en entredit degut a la disparitat de resultats dels estudis publicats. En alguns dels estudis que no van mostrar benefici del pessari no es proporcionava una formació adequada per a la col·locació i el seguiment de la pacient poratadora o aquesta no es mencionava (193)(192)(196). Per contra, en els estudis amb resultats positius (190)(197)(223)(195), la col·locació del pessari va ser realitzada per obstetres entrenats, fet que suggereix que una formació adequada podria ser necessària, en la col·locació i el maneig del pessari.

Alguns estudis han demostrat mitjançant ecografia transvaginal o RM que el pessari pot ser col·locat incorrectamet fins en un 15% dels casos, fins i tot, quan l'insereix un obstetre amb experiència (224)(184). Els nostres resultats mostren que aquest percentatge pot ser encara més gran quan la col·locació del pessari la realitza un obstetre sense formació: el pessari es va col·locar incorrectament en el 34.8% dels casos per obstetres no entrenats enfront del 2.2% per obstetres amb formació. L'alt percentatge de col·locació incorrecta per part d'obstetres sense formació pot explicar resultats inconsistents dels estudis anteriorment esmentats.

La importància d'oferir formació ja ha estat destacada per l'Associació Europea de Medicina Perinatal, que afirma que les taxes d'èxit de la intervenció del pessari augmenten si l'obstetre

disposa d'experiència, així doncs, les directrius europees sobre el PP recomanen una formació adequada en el camp (225) (226) (227). A més, un estudi recent ha avaluat l'eficàcia del pessari cervical en embarassos únics amb un cèrvix uterí curt basant-se en una corba d'aprenentatge d'un sol centre: segons la corba d'aprenentatge i l'anàlisi de la suma acumulada, aquest estudi va concloure que cal fer un seguiment d'almenys 30 pacients per tal d'observar millores significatives el percentatge de gestants amb PP<34sg (203).

**Implicacions clíniques**

Degut a que s'ha observat una diferència significativa en la taxa de col·locació correcta del pessari entre ambdós grups, s'ha conclós que la formació en aquest camp pot ser necessària per a la col·locació correcta. Això significa, que si l'obstetre expert no hagués comprovat la col·locació del pessari, el 34.8% dels participants del grup no entrenat no haurien rebut el tractament adequat. Un pessari mal col·locat pot provocar molèsties al pacient, induir l'exposició de membranes o augmentar el risc d'hemorràgia cervical o vaginal, donant lloc a un augment del risc de PP i a una taxa més alta de retirada precoç del pessari. Per tant, el nostre estudi posa de manifest la importància d'oferir formació per a la col·locació del pessari als obstetres sense experiència en la realització d'aquest procediment.

**Implicacions de recerca**

Amb els resultats anteriorment presentats, els estudis futurs haurien de proporcionar una formació adequada als investigadors que realitzen aquest procediment. També s'ha de fer un seguiment posterior fins a la retirada del pessari o el part. Proporcionar formació als obstetres en aquest camp, pot ajudar a la interpretació dels resultats dels estudis, fent que els resultats dels mateixos siguin més comparables.

La simulació clínica és una excel·lent eina per millorar de manera segura les habilitats clíniques; amb aquesta finalitat, el nostre grup ja està treballant en un programa de formació per a la correcta col·locació i retirada del pessari mitjançant un model de vagina artificial.

**Punts forts i limitacions**

Aquest és el primer assaig que avalua l'impacte d'un programa d'entrenament estandarditzat per a la col·locació del pessari cervical i les posteriors mesures de LC. El seu disseny prospectiu i el fet que els coordinadors experts que avaluaven la qualitat de la col·locació del pessari complien el cec sobre l'assignació del grup, donen suport a la fiabilitat de les nostres troballes. Els resultats obtinguts en aquest estudi són rellevants, ja que es podrien implementar no només

en la pràctica clínica, sinó també en el disseny d'assaigs clínics, millorant potencialment la fiabilitat i comparabilitat dels resultats.

Tanmateix, el nostre estudi té algunes limitacions. En primer lloc, es va realitzar en un departament amb una important experiència en maneig de pessaris, que probablement va optimitzar els efectes de la formació, fent possible que els nostres resultats fossin menys reproduïbles. En segon lloc, no hem pogut trobar diferències significatives per a un dels resultats primaris (correlació de les mesures de LC postpessari). Probablement, això s'explica pel fet que el mètode utilitzat per a les mesures de LC en portadors de pessari, descrit l'any 2011 (201), és senzill i similar al mètode utilitzat en dones sense pessari.

# DISCUSSIÓ PROJECTE 2

## MICROBIOTA: **Estudi de la microbiota vaginal en gestants amb risc de PP.**

**Troballes principals**

El nostre estudi coincideix amb els informes anteriors sobre la composició del microbioma en gestants sanes en les quals predomina CST I (*L. crispatus*) i CST III (*L. iners*), amb variacions en CST IV (altres) i CST V (*G. vaginalis*). Aquests CST van ser relativament estables al llarg del temps, però la diversitat va augmentar lleugerament amb l'EG. Un cèrvix uterí curt es va associar amb una menor càrrega microbiana i una riquesa microbiana més elevada; aquest últim associat negativament amb l'EG al part. La prevenció de PP mitjançant cerclatge cervical es va associar amb una comunitat microbiana que albergava una abundància relativament baixa de *Lactobacillus*. A més, el grup de cerclatge va tenir més episodis d'APP i resultats clínics més pobres que els altres grups.

El microbioma vaginal de la nostra cohort de control estava dominat per *Lactobacillus*, tal com ja informaven estudis anteriors (228)(208). La nostra anàlisi va identificar cinc CST: els CST I, II, III i V van estar dominats per *L. crispatus, L. gasseri, L. iners i G. vaginalis*, respectivament. El CST IV va estar dominat per diferents grups microbians, com ara *L. mulieris, Bifidobacterium* no identificat o *Enterococcus (222)*. Aquestes diferències també podrien estar relacionades amb l'ètnia.

**Implicacions clíniques**

L'anàlisi dels grups amb risc de PP degut a una LC escurçada va mostrar que diverses variables, com ara la càrrega microbiana, l'abundància relativa de *Lactobacillus* i els índexs de diversitat alfa, difereixen significativament de les del grup amb LC normal. El fet que un cèrvix uterí curt estigui associat amb una baixa càrrega microbiana i una gran riquesa microbiana pot indicar que un microbioma vaginal divers no afavoreix el creixement de comensals generalment dominants, com ara *Lactobacillus*. Pel que fa a la diversitat, els nostres resultats coincideixen amb un estudi anterior que informava d'una major riquesa microbiana en dones amb risc de PP (220). Tanmateix, els nostres resultats per a la càrrega microbiana semblen contradir els de Freitas (220), que van informar d'una càrrega microbiana més alta en el grup amb risc de PP.

El grup cerclatge va tenir un augment menor de LC i més episodis d'APP que el grup del pessari. A més, a nivell del microbioma vaginal, el risc de passar a un CST amb una abundància relativa més baixa de *Lactobacillus* era més gran en el grup de cerclatge. Aquestes troballes van coincidir amb un estudi anterior que comparava la sutura trenada com el *Mersilene*, utilitzada al nostre estudi, amb el monofilament; aquests autors van observar que la sutura trenada induïa un canvi persistent cap a la disbiosi del microbioma vaginal caracteritzada per la reducció de *Lactobacillus spp*. i enriquiment de patobionts (membres naturals de la microbiota humana que sota certes pertorbacions de l'hoste i/o microbiota poden causar patologia). La disbiosi vaginal es va associar amb l'excreció de citocines inflamatòries i col·lagenasa intersticial al líquid cervicovaginal i remodelació cervical prematura. La sutura de monofilament va tenir un impacte relativament mínim sobre el microbioma vaginal i les seves interaccions amb l'hoste (212).

**Punts forts i limitacions**

Aquest estudi és el primer estudi que avalua el microbioma vaginal en gestants sotmeses a la intervenció de pessari o cerclatge. Una de les principals limitacions del nostre estudi va ser la petita mida de cada cohort i l'absència d'aleatorització dels grups de risc (pessari o cerclatge). Tot i que el microbioma vaginal és menys divers que el d'altres llocs del cos, la seva complexitat es veu millorada per la presència de CST, que dificulta la identificació d'un perfil de microbioma associat a una intervenció específica per prevenir el PP. Una altra limitació del nostre estudi va ser l'ús d'una sola regió variable del gen 16S rRNA per estudiar la composició del microbioma. Tanmateix, segons el nostre coneixement, cap altre estudi ha investigat el microbioma vaginal en portadores de pessari.

**Implicacions de recerca**

El microbioma vaginal difereix per l'ètnia, i la càrrega bacteriana vaginal durant l'embaràs encara no s'ha estratificat per ètnia (229). En el nostre estudi, el cerclatge amb *Mersilene* es va associar amb una comunitat microbiana que albergava una abundància relativament baixa de *Lactobacillus*, més episodis d'APP i resultats clínics més pobres, com altres autors ja havien suggerit abans.

A causa de la cohort limitada de l'estudi, abans de la generalització dels nostres resultats a altres poblacions, es requereix una avaluació addicional per part d'altres estudis aleatoris prospectius robusts.

# PART 6

# CONCLUSIONS

# CONCLUSIONS

## NOPEX: **Valoració de col·locació de pessari cervical i mesura posterior de LC després de la col·locació: grup NOvell vs. grup amb formació sobre Pessari d'EXpert.**

- La col·locació correcta del pessari cervical és crucial per garantir per garantir els seus efectes preventius com a eina de prevenció de la prematuritat.

- Proporcionar una formació i entrenament adequats a obstetres sense experiència en el maneig del pessari té un impacte directe en la seva correta col·locació i en conseqüència en l'efecte del mateix.

- La mesura de LC després de la inserció del pessari és factible i pot ser reproduïda per obstetres sense experiència que realitzin aquest procediment sense formació prèvia.

## MICROBIOTA: **Estudi de la microbiota vaginal en gestants amb risc de PP.**

- El cèrvix uterí curt s'associa a una càrrega microbiana més baixa i una riquesa microbiana més alta en comparació amb un cèrvix uterí normal.

- La riquesa microbiana s'associa negativament amb l'EG al part.

- L'ús del pessari per a la prevenció del PP no sembla afectar negativament a l'abundància relativa o a la diversitat microbiana de *Lactobacillus*.

- El cerclatge amb *Mersilene* s'associa a una comunitat microbiana que alberga una abundància relativament baixa de *Lactobacillus*, més episodis d'APP i resultats clínics més pobres.

# BIBLIOGRAFIA

# BIBLIOGRAFIA


1. WHO. Preterm birth [Internet]. 2018. Disponible a: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth

2. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. Lancet Glob Health. gener 2019;7(1):e37-46.

3. Blencowe H, Lee AC, Cousens S, Bahalim A, Narwal R, Zhong N, et al. Preterm birth–associated neurodevelopmental impairment estimates at regional and global levels for 2010. Pediatr Res. desembre 2013;74(Suppl 1):17-34.

4. Sotiriadis A, Petousis S, Thilaganathan B, Figueras F, Martins WP, Odibo AO, et al. Maternal and perinatal outcomes after elective induction of labor at 39 weeks in uncomplicated singleton pregnancy: a meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. gener 2019;53(1):26-35.

5. Partos por edad de la madre , multiplicidad y maturidad. [Internet]. INE. [citat 29 desembre 2021]. Disponible a: https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?tpx=50541

6. Idescat. Estadística de nacimientos. Parts segons l'edat de la mare, tipus de part i maturitat. Catalunya [Internet]. [citat 29 desembre 2021]. Disponible a: http://www.idescat.cat/pub/?id=naix&n=5121&lang=es

7. Cobo T. Parto Pretérmino. Guía de asistencia práctica. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología; 2020.

8. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. The Lancet. 12 gener 2008;371(9607):164-75.

9. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller A-B, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 26 abril 2018;

10. Newnham JP, Dickinson JE, Hart RJ, Pennell CE, Arrese CA, Keelan JA. Strategies to Prevent Preterm Birth. Front Immunol. 2014;5:584.

11. Classification of prematurity - UpToDate [Internet]. [citat 29 desembre 2021]. Disponible a: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS%2F119362&topicKey=PEDS%2F4997&source=see_link

12. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet Lond Engl. 5 gener 2008;371(9606):75-84.

13. Cunningham FG. Williams Obstetricia. 23a edició. McGrawHill; 2011.

14. Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM, GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. BMC Pregnancy Childbirth. 23 febrer 2010;10 Suppl 1:S2.

15. Gotsch F, Gotsch F, Romero R, Erez O, Vaisbuch E, Kusanovic JP, et al. The preterm parturition syndrome and its implications for understanding the biology, risk assessment, diagnosis, treatment and prevention of preterm birth. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 2009;22 Suppl 2:5-23.

16. Lockwood CJ, Kuczynski E. Risk stratification and pathological mechanisms in preterm delivery. Paediatr Perinat Epidemiol. juliol 2001;15 Suppl 2:78-89.

17. Brunton PJ. Neuroactive steroids and stress axis regulation: Pregnancy and beyond. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;160:160-8.

18. Kota SK, Gayatri K, Jammula S, Kota SK, Krishna SVS, Meher LK, et al. Endocrinology of parturition. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17(1):50-9.

19. Dole N, Savitz DA, Hertz-Picciotto I, Siega-Riz AM, McMahon MJ, Buekens P. Maternal stress and preterm birth. Am J Epidemiol. 1 gener 2003;157(1):14-24.

20. Moutquin J-M. Socio-economic and psychosocial factors in the management and prevention of preterm labour. BJOG Int J Obstet Gynaecol. abril 2003;110 Suppl 20:56-60.

21. Salafia CM, Ghidini A, Lopèz-Zeno JA, Pezzullo JC. Uteroplacental pathology and maternal arterial mean blood pressure in spontaneous prematurity. J Soc Gynecol Investig. abril 1998;5(2):68-71.

22. Ramos GC. Inflammation as an animal development phenomenon. Clin Dev Immunol. 2012;2012:983203.

23. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. Science. 15 agost 2014;345(6198):760-5.

24. Jobe AH. Lung maturation: the survival miracle of very low birth weight infants. Pediatr Neonatol. febrer 2010;51(1):7-13.

25. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. Am J Obstet Gynecol. juliol 1998;179(1):194-202.

26. Carroll SG, Ville Y, Greenough A, Gamsu H, Patel B, Philpott-Howard J, et al. Preterm prelabour amniorrhexis: intrauterine infection and interval between membrane rupture and delivery. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. gener 1995;72(1):F43-46.

27. Romero R, Gómez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. The role of infection in preterm labour and delivery. Paediatr Perinat Epidemiol. juliol 2001;15 Suppl 2:41-56.

28. Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. J Periodontol. abril 2013;84(4 Suppl):S170-180.

29. Klein LL, Gibbs RS. Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth. Am J Obstet Gynecol. juny 2004;190(6):1493-502.

30. Williams MC, O'Brien WF, Nelson RN, Spellacy WN. Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants. Am J Obstet Gynecol. novembre 2000;183(5):1094-9.

31. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, et al. Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol. setembre 1989;161(3):817-24.

32. Benirschke K. Routes and types of infection in the fetus and the newborn. AMA J Dis Child. juny 1960;99:714-21.

33. Hassan S, Romero R, Hendler I, Gomez R, Khalek N, Espinoza J, et al. A sonographic short cervix as the only clinical manifestation of intra-amniotic infection. J Perinat Med. 2006;34(1):13-9.

34. Smith-Dupont KB, Wagner CE, Witten J, Conroy K, Rudoltz H, Pagidas K, et al. Probing the potential of mucus permeability to signify preterm birth risk. Sci Rep [Internet]. 4 setembre 2017 [citat 8 novembre 2018];7. Disponible a: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5583328/

35. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosh DW, Bieda J, et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. Microbiome. 2014;2:18.

36. Witkin SS. The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth. BJOG Int J Obstet Gynaecol. gener 2015;122(2):213-8.

37. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. Proc Natl Acad Sci U S A. 1 setembre 2015;112(35):11060-5.

38. Tency I. Inflammatory response in maternal serum during preterm labour. Facts Views Vis ObGyn. 2014;6(1):19-30.

39. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Korzeniewski SJ, Chaemsaithong P, Gotsch F, et al. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. Am J Reprod Immunol N Y N 1989. novembre 2014;72(5):458-74.

40. Gomez-Lopez N, Romero R, Panaitescu B, Leng Y, Xu Y, Tarca AL, et al. Inflammasome activation during spontaneous preterm labor with intra-amniotic infection or sterile intra-amniotic inflammation. Am J Reprod Immunol N Y N 1989. novembre 2018;80(5):e13049.

41. Zeitlin J, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Papiernik E. The relationship between intrauterine growth restriction and preterm delivery: an empirical approach using data from a European case-control study. BJOG Int J Obstet Gynaecol. juny 2000;107(6):750-8.

42. Salafia CM, López-Zeno JA, Sherer DM, Whittington SS, Minior VK, Vintzileos AM. Histologic evidence of old intrauterine bleeding is more frequent in prematurity. Am J Obstet Gynecol. octubre 1995;173(4):1065-70.

43. Korzeniewski SJ, Romero R, Chaiworapongsa T, Chaemsaithong P, Kim CJ, Kim YM, et al. Maternal plasma angiogenic index-1 (placental growth factor/soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) is a biomarker for the burden of placental lesions consistent with uteroplacental underperfusion: a longitudinal case-cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(5):629.e1-629.e17.

44. Arias F, Rodriquez L, Rayne SC, Kraus FT. Maternal placental vasculopathy and infection: two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. Am J Obstet Gynecol. febrer 1993;168(2):585-91.

45. Kim YM, Bujold E, Chaiworapongsa T, Gomez R, Yoon BH, Thaler HT, et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol. octubre 2003;189(4):1063-9.

46. Behrman RE, Butler AS, Outcomes I of M (US) C on UPB and AH. Biological Pathways Leading to Preterm Birth [Internet]. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. National Academies Press (US); 2007 [citat 4 gener 2022]. Disponible a: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11353/

47. Han CS, Schatz F, Lockwood CJ. Abruption-associated prematurity. Clin Perinatol. setembre 2011;38(3):407-21.

48. Elovitz MA, Saunders T, Ascher-Landsberg J, Phillippe M. Effects of thrombin on myometrial contractions in vitro and in vivo. Am J Obstet Gynecol. octubre 2000;183(4):799-804.

49. Kumar D, Moore RM, Mercer BM, Mansour JM, Redline RW, Moore JJ. The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited. Placenta. 2016;42:59-73.

50. Shynlova O, Tsui P, Jaffer S, Lye SJ. Integration of endocrine and mechanical signals in the regulation of myometrial functions during pregnancy and labour. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. maig 2009;144 Suppl 1:S2-10.

51. Word RA, Stull JT, Casey ML, Kamm KE. Contractile elements and myosin light chain phosphorylation in myometrial tissue from nonpregnant and pregnant women. J Clin Invest. juliol 1993;92(1):29-37.

52. Sooranna SR, Lee Y, Kim LU, Mohan AR, Bennett PR, Johnson MR. Mechanical stretch activates type 2 cyclooxygenase via activator protein-1 transcription factor in human myometrial cells. Mol Hum Reprod. febrer 2004;10(2):109-13.

53. Maradny EE, Kanayama N, Halim A, Maehara K, Terao T. Stretching of fetal membranes increases the concentration of interleukin-8 and collagenase activity. Am J Obstet Gynecol. març 1996;174(3):843-9.

54. Shynlova O, Tsui P, Jaffer S, Lye SJ. Integration of endocrine and mechanical signals in the regulation of myometrial functions during pregnancy and labour. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. maig 2009;144 Suppl 1:S2-10.

55. Ou CW, Chen ZQ, Qi S, Lye SJ. Increased expression of the rat myometrial oxytocin receptor messenger ribonucleic acid during labor requires both mechanical and hormonal signals. Biol Reprod. novembre 1998;59(5):1055-61.

56. Sooranna SR, Engineer N, Loudon J a. Z, Terzidou V, Bennett PR, Johnson MR. The mitogen-activated protein kinase dependent expression of prostaglandin H synthase-2 and interleukin-8 messenger ribonucleic acid by myometrial cells: the differential effect of stretch and interleukin-1{beta}. J Clin Endocrinol Metab. juny 2005;90(6):3517-27.

57. Adams Waldorf KM, Singh N, Mohan AR, Young RC, Ngo L, Das A, et al. Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation: observations in pregnant women and nonhuman primates. Am J Obstet Gynecol. desembre 2015;213(6):830.e1-830.e19.

58. McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. Am J Obstet Gynecol. juny 2007;196(6):576.e1-6; discussion 576.e6-7.

59. Phillips C, Velji Z, Hanly C, Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open [Internet]. 5 juliol 2017 [citat 9 novembre 2018];7(6). Disponible a: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5734267/

60. Menard MK, Newman RB, Keenan A, Ebeling M. Prognostic significance of prior preterm twin delivery on subsequent singleton pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1 maig 1996;174(5):1429-32.

61. Facco FL, Nash K, Grobman WA. Are women who have had a preterm twin delivery at greater risk of preterm birth in a subsequent singleton pregnancy? Am J Obstet Gynecol. setembre 2007;197(3):253.e1-3.

62. Laughon SK, Albert PS, Leishear K, Mendola P. The NICHD Consecutive Pregnancies Study: recurrent preterm delivery by subtype. Am J Obstet Gynecol. febrer 2014;210(2):131.e1-8.

63. Iams JD, Berghella V. Care for women with prior preterm birth. Am J Obstet Gynecol. agost 2010;203(2):89-100.

64. Edlow AG, Srinivas SK, Elovitz MA. Second-trimester loss and subsequent pregnancy outcomes: What is the real risk? Am J Obstet Gynecol. desembre 2007;197(6):581.e1-6.

65. Swingle HM, Colaizy TT, Zimmerman MB, Morriss FH. Abortion and the risk of subsequent preterm birth: a systematic review with meta-analyses. J Reprod Med. febrer 2009;54(2):95-108.

66. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. Obstet Gynecol. març 2004;103(3):551-63.

67. Krupa FG, Faltin D, Cecatti JG, Surita FGC, Souza JP. Predictors of preterm birth. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. juliol 2006;94(1):5-11.

68. Smith GCS, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. BMJ. 9 agost 2003;327(7410):313.

69. Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper A-M. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. Obstet Gynecol. setembre 2009;114(3):504-10.

70. Conner SN, Frey HA, Cahill AG, Macones GA, Colditz GA, Tuuli MG. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. abril 2014;123(4):752-61.

71. Pérez-Roncero GR, López-Baena MT, Ornat L, Cuerva MJ, Garcia-Casarrubios P, Chedraui P, et al. Uterine fibroids and preterm birth risk: A systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Res. 2020;46(9):1711-27.

72. Rault E, Delorme P, Goffinet F, Girault A. Impact of history of myomectomy on preterm birth risk in women with a leiomyomatous uterus: a propensity score analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 23 novembre 2020;20(1):720.

73. Elisa Zambrotta LMDG, Elisa Zambrotta LMDG. Congenital uterine anomalies and perinatal outcomes: a retrospective single-center cohort study. Clin Exp Obstet Gynecol. 15 febrer 2021;48(1):160-3.

74. Tomaževič T, Ban-Frangež H, Ribič-Pucelj M, Premru-Sršen T, Verdenik I. Small uterine septum is an important risk variable for preterm birth. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1 desembre 2007;135(2):154-7.

75. Molin A. Risk of Damage to the Cervix by Dilatation for First-Trimester-Induced Abortion by Suction Aspiration. Gynecol Obstet Invest. 1993;35(3):152-4.

76. Visintine J, Berghella V, Henning D, Baxter J. Cervical length for prediction of preterm birth in women with multiple prior induced abortions. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;31(2):198-200.

77. LEVINE LD, SAMMEL MD, HIRSHBERG A, ELOVITZ MA, SRINIVAS SK. Does stage of labor at time of cesarean affect risk of subsequent preterm birth? Am J Obstet Gynecol. març 2015;212(3):360.e1-360.e7.

78. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. N Engl J Med. 29 febrer 1996;334(9):567-72.

79. Romero R. 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(5):675-86.

80. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. Cochrane Database Syst Rev. 31 gener 2013;(1):CD007235.

81. Crispi F, Llurba E, Pedrero C, Carreras E, Higueras T, Hermosilla E, et al. Curvas de normalidad de la longitud cervical ecográfica según edad gestacional en población española. Prog Obstet Ginecol. 1 gener 2004;47(6):264-71.

82. Filicori M, Cognigni G e., Gamberini E, Troilo E, Parmegiani L, Bernardi S. Impact of medically assisted fertility on preterm birth. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2005;112(s1):113-7.

83. Blickstein I. Does assisted reproduction technology, per se, increase the risk of preterm birth? BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2006;113(s3):68-71.

84. Engel SAM, Erichsen HC, Savitz DA, Thorp J, Chanock SJ, Olshan AF. Risk of spontaneous preterm birth is associated with common proinflammatory cytokine polymorphisms. Epidemiol Camb Mass. juliol 2005;16(4):469-77.

85. Williams A, Grantz K, Seeni I, Robledo C, Li S, Ouidir M, et al. Obstetric and neonatal complications among women with autoimmune disease. J Autoimmun. 1 setembre 2019;103:102287.

86. Chen JS, Roberts CL, Simpson JM, March LM. Pregnancy Outcomes in Women With Rare Autoimmune Diseases. Arthritis Rheumatol. 2015;67(12):3314-23.

87. Indicator Metadata Registry Details [Internet]. [citat 4 gener 2022]. Disponible a: https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/4552

88. Shand AW. Iron preparations for iron deficiency anaemia in pregnancy: which treatment is best? Lancet Haematol. 1 juliol 2021;8(7):e471-2.

89. Elphinstone RE, Weckman AM, McDonald CR, Tran V, Zhong K, Madanitsa M, et al. Early malaria infection, dysregulation of angiogenesis, metabolism and inflammation across pregnancy, and risk of preterm birth in Malawi: A cohort study. PLOS Med. 1 octubre 2019;16(10):e1002914.

90. Kapisi J, Kakuru A, Jagannathan P, Muhindo MK, Natureeba P, Awori P, et al. Relationships between infection with Plasmodium falciparum during pregnancy, measures of placental malaria, and adverse birth outcomes. Malar J. 05 2017;16(1):400.

91. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Periodontal infection and preterm birth: Results of a prospective study. J Am Dent Assoc. 1 juliol 2001;132(7):875-80.

92. Hediger ML, Scholl TO, Schall JI, Krueger PM. Young maternal age and preterm labor. Ann Epidemiol. agost 1997;7(6):400-6.

93. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. PloS One. 2018;13(1):e0191002.

94. Prunet C, Delnord M, Saurel-Cubizolles M-J, Goffinet F, Blondel B. Risk factors of preterm birth in France in 2010 and changes since 1995: Results from the French National Perinatal Surveys. J Gynecol Obstet Hum Reprod. gener 2017;46(1):19-28.

95. Goldenberg RL, Tamura T. Prepregnancy Weight and Pregnancy Outcome. JAMA. 10 abril 1996;275(14):1127-8.

96. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J, Knowledge Synthesis Group. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. BMJ. 20 juliol 2010;341:c3428.

97. Dietz PM, Callaghan WM, Cogswell ME, Morrow B, Ferre C, Schieve LA. Combined effects of prepregnancy body mass index and weight gain during pregnancy on the risk of preterm delivery. Epidemiol Camb Mass. març 2006;17(2):170-7.

98. Committee Opinion No. 548: Weight Gain During Pregnancy. Obstet Gynecol. gener 2013;121(1):210-2.

99. Tamura T, Goldenberg RL, Freeberg LE, Cliver SP, Cutter GR, Hoffman HJ. Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationships to pregnancy outcome. Am J Clin Nutr. agost 1992;56(2):365-70.

100. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. Am J Clin Nutr. maig 2005;81(5):1218S-1222S.

101. Collins JW, Hawkes EK. Racial differences in post-neonatal mortality in Chicago: what risk factors explain the black infant's disadvantage? Ethn Health. juny 1997;2(1-2):117-25.

102. Farley TA, Mason K, Rice J, Habel JD, Scribner R, Cohen DA. The relationship between the neighbourhood environment and adverse birth outcomes. Paediatr Perinat Epidemiol. maig 2006;20(3):188-200.

103. Smith LK, Draper ES, Manktelow BN, Dorling JS, Field DJ. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. gener 2007;92(1):F11-14.

104. Wisborg K, Henriksen TB, Hedegaard M, Jergen N. Smoking during pregnancy and preterm birth. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 1996;103(8):800-5.

105. Maisonneuve E. Mode de vie et règles hygiénodiététiques pour la prévention de la prématurité spontanée chez la femme enceinte asymptomatique. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1 desembre 2016;45(10):1231-46.

106. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet Lond Engl. 5 gener 2008;371(9606):75-84.

107. Metz TD, Stickrath EH. Marijuana use in pregnancy and lactation: a review of the evidence. Am J Obstet Gynecol. desembre 2015;213(6):761-78.

108. Gouin K, Murphy K, Shah PS, Knowledge Synthesis group on Determinants of Low Birth Weight and Preterm Births. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. Am J Obstet Gynecol. abril 2011;204(4):340.e1-12.

109. Shah PS, Zao J, Ali S, Knowledge Synthesis Group of Determinants of preterm/LBW births. Maternal marital status and birth outcomes: a systematic review and meta-analyses. Matern Child Health J. octubre 2011;15(7):1097-109.

110. El-Sayed AM, Galea S. Changes in the Relationship Between Marriage and Preterm Birth, 1989–2006. Public Health Rep. 2011;126(5):717-25.

111. Schaaf JM, Liem SMS, Mol BWJ, Abu-Hanna A, Ravelli ACJ. Ethnic and racial disparities in the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. Am J Perinatol. juny 2013;30(6):433-50.

112. Copper RL, Goldenberg RL, Das A, Elder N, Swain M, Norman G, et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol. novembre 1996;175(5):1286-92.

113. Wadhwa PD, Culhane JF, Rauh V, Barve SS. Stress and preterm birth: neuroendocrine, immune/inflammatory, and vascular mechanisms. Matern Child Health J. juny 2001;5(2):119-25.

114. Sheldon J, Riches P, Gooding R, Soni N, Hobbs JR. C-reactive protein and its cytokine mediators in intensive-care patients. Clin Chem. gener 1993;39(1):147-50.

115. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. Am J Obstet Gynecol. febrer 2012;206(2):124.e1-19.

116. Carducci B, Bhutta ZA. Care of the growth-restricted newborn. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. maig 2018;49:103-16.

117. Purisch SE, DeFranco EA, Muglia LJ, Odibo AO, Stamilio DM. Preterm birth in pregnancies complicated by major congenital malformations: a population-based study. Am J Obstet Gynecol. setembre 2008;199(3):287.e1-8.

118. Ghidini A, Salafia CM. Gender differences of placental dysfunction in severe prematurity. BJOG Int J Obstet Gynaecol. febrer 2005;112(2):140-4.

119. Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen OM, Goepfert AR, Cliver SP, Hauth JC. The Alabama Preterm Birth Study: intrauterine infection and placental histologic findings in preterm births of males and females less than 32 weeks. Am J Obstet Gynecol. desembre 2006;195(6):1533-7.

120. Basso O, Olsen J, Christensen K. Low birthweight and prematurity in relation to paternal factors: a study of recurrence. Int J Epidemiol. agost 1999;28(4):695-700.

121. Jackson GM, Ludmir J, Bader TJ. The accuracy of digital examination and ultrasound in the evaluation of cervical length. Obstet Gynecol. febrer 1992;79(2):214-8.

122. Lim K, Butt K, Crane JM, Morin L, Bly S, Butt K, et al. Ultrasonographic Cervical Length Assessment in Predicting Preterm Birth in Singleton Pregnancies. J Obstet Gynaecol Can. maig 2011;33(5):486-99.

123. Rozenberg P. Universal cervical length screening for singleton pregnancies with no history of preterm delivery, or the inverse of the Pareto principle. BJOG Int J Obstet Gynaecol. juny 2017;124(7):1038-45.

124. Miller ES, Tita AT, Grobman WA. Second-Trimester Cervical Length Screening Among Asymptomatic Women: An Evaluation of Risk-Based Strategies. Obstet Gynecol. juliol 2015;126(1):61-6.

125. Berghella V, Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. Cochrane Database Syst Rev. 25 setembre 2019;9:CD007235.

126. Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. Obstet Gynecol. agost 2007;110(2 Pt 1):311-7.

127. Rust OA, Atlas RO, Kimmel S, Roberts WE, Hess LW. Does the presence of a funnel increase the risk of adverse perinatal outcome in a patient with a short cervix? Am J Obstet Gynecol. 1 abril 2005;192(4):1060-6.

128. Berghella V, Owen J, MacPherson C, Yost N, Swain M, Dildy GAI, et al. Natural History of Cervical Funneling in Women at High Risk for Spontaneous Preterm Birth. Obstet Gynecol. abril 2007;109(4):863-9.

129. Romero R, Kusanovic JP, Espinoza J, Gotsch F, Nhan-Chang CL, Erez O, et al. What is amniotic fluid 'sludge'? Ultrasound Obstet Gynecol. 2007;30(5):793-8.

130. Kusanovic JP, Espinoza J, Romero R, Gonçalves LF, Nien JK, Soto E, et al. Clinical significance of the presence of amniotic fluid «sludge» in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. octubre 2007;30(5):706-14.

131. Yoneda N, Yoneda S, Niimi H, Ito M, Fukuta K, Ueno T, et al. Sludge reflects intra-amniotic inflammation with or without microorganisms. Am J Reprod Immunol. 2018;79(2):e12807.

132. Baños N, Murillo-Bravo C, Julià C, Migliorelli F, Perez-Moreno A, Ríos J, et al. Mid-trimester sonographic cervical consistency index to predict spontaneous preterm birth in a low-risk population. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. maig 2018;51(5):629-36.

133. Wang B, Zhang Y, Chen S, Xiang X, Wen J, Yi M, et al. Diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting preterm delivery: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). juliol 2019;98(29):e16449.

134. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 29 juliol 2019;2019(7):CD006843.

135. Dos Santos F, Daru J, Rogozińska E, Cooper NAM. Accuracy of fetal fibronectin for assessing preterm birth risk in asymptomatic pregnant women: a systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. juny 2018;97(6):657-67.

136. Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. Am J Obstet Gynecol. desembre 2014;211(6):583-95.

137. Tsoi E, Akmal S, Geerts L, Jeffery B, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. abril 2006;27(4):368-72.

138. Fuchs F, Lefevre C, Senat M-V, Fernandez H. Accuracy of fetal fibronectin for the prediction of preterm birth in symptomatic twin pregnancies: a pilot study. Sci Rep. 01 2018;8(1):2160.

139. Kuhrt K, Unwin C, Hezelgrave N, Seed P, Shennan A. Endocervical and high vaginal quantitative fetal fibronectin in predicting preterm birth. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. octubre 2014;27(15):1576-9.

140. Conde-Agudelo A, Romero R. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test for the prediction of preterm birth: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 1 gener 2016;214(1):57-73.

141. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, et al. Association between Bacterial Vaginosis and Preterm Delivery of a Low-Birth-Weight Infant. N Engl J Med. 28 desembre 1995;333(26):1737-42.

142. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 31 gener 2013;(1):CD000262.

143. Villar J, Gülmezoglu AM, de Onis M. Nutritional and antimicrobial interventions to prevent preterm birth: an overview of randomized controlled trials. Obstet Gynecol Surv. setembre 1998;53(9):575-85.

144. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 25 novembre 2019;2019(11).

145. Henderson JT, Webber EM, Bean SI. Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 24 setembre 2019;322(12):1195-205.

146. Lawn JE, Davidge R, Paul VK, Xylander S von, de Graft Johnson J, Costello A, et al. Born Too Soon: Care for the preterm baby. Reprod Health. 15 novembre 2013;10(Suppl 1):S5.

147. Arisoy R, Yayla M. Transvaginal sonographic evaluation of the cervix in asymptomatic singleton pregnancy and management options in short cervix. J Pregnancy. 2012;2012:201628.

148. O'Hara S, Zelesco M, Sun Z. Cervical length for predicting preterm birth and a comparison of ultrasonic measurement techniques. Australas J Ultrasound Med. agost 2013;16(3):124-34.

149. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 06 2017;6:CD008991.

150. Harger JH. Comparison of success and morbidity in cervical cerclage procedures. Obstet Gynecol. novembre 1980;56(5):543-8.

151. Berghella V, Szychowski JM, Owen J, Hankins G, Iams JD, Sheffield JS, et al. Suture type and ultrasound-indicated cerclage efficacy. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. novembre 2012;25(11):2287-90.

152. Debbs RH, DeLa Vega GA, Pearson S, Sehdev H, Marchiano D, Ludmir J. Transabdominal cerclage after comprehensive evaluation of women with previous unsuccessful transvaginal cerclage. Am J Obstet Gynecol. 1 setembre 2007;197(3):317.e1-317.e4.

153. Davis G, Berghella V, Talucci M, Wapner RJ. Patients with a prior failed transvaginal cerclage: A comparison of obstetric outcomes with either transabdominal or transvaginal cerclage. Am J Obstet Gynecol. 1 octubre 2000;183(4):836-9.

154. Ishioka S, Kim M, Mizugaki Y, Kon S, Isoyama K, Mizuuchi M, et al. Transabdominal cerclage (TAC) for patients with ultra-short uterine cervix after uterine cervix surgery and its impact on pregnancy. J Obstet Gynaecol Res. 2018;44(1):61-6.

155. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. Obstet Gynecol. febrer 2014;123(2 Pt 1):372-9.

156. Recommendations | Preterm labour and birth | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citat 29 desembre 2021]. Disponible a: https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/chapter/recommendations

157. Cervical Cerclage (Green-top Guideline No. 60) [Internet]. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. [citat 29 desembre 2021]. Disponible a: https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg60/

158. Brown R, Gagnon R, Delisle M-F. No. 373-Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage. J Obstet Gynaecol Can. 1 febrer 2019;41(2):233-47.

159. Berghella V, Keeler SM, To MS, Althuisius SM, Rust OA. Effectiveness of cerclage according to severity of cervical length shortening: a meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. abril 2010;35(4):468-73.

160. 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. març 2011;117(3):663-71.

161. 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. octubre 2018;219(4):397.e1-397.e10.

162. 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. juliol 2005;106(1):181-9.

163. Ehsanipoor RM, Seligman NS, Saccone G, Szymanski LM, Wissinger C, Werner EF, et al. Physical Examination-Indicated Cerclage: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol. juliol 2015;126(1):125-35.

164. Mays JK, Figueroa R, Shah J, Khakoo H, Kaminsky S, Tejani N. Amniocentesis for selection before rescue cerclage. Obstet Gynecol. maig 2000;95(5):652-5.

165. Abbasi N, Barrett J, Melamed N. Outcomes following rescue cerclage in twin pregnancies. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. agost 2018;31(16):2195-201.

166. Roman A, Rochelson B, Martinelli P, Saccone G, Harris K, Zork N, et al. Cerclage in twin pregnancy with dilated cervix between 16 to 24 weeks of gestation: retrospective cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2016;215(1):98.e1-98.e11.

167. Bernabeu A, Goya M, Martra M, Suy A, Pratcorona L, Merced C, et al. Physical examination-indicated cerclage in singleton and twin pregnancies: maternal-fetal outcomes. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 2016;29(13):2109-13.

168. Roman A, Zork N, Haeri S, Schoen CN, Saccone G, Colihan S, et al. Physical examination-indicated cerclage in twin pregnancy: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. desembre 2020;223(6):902.e1-902.e11.

169. 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. febrer 2003;188(2):419-24.

170. Di Renzo GC, Giardina I, Clerici G, Brillo E, Gerli S. Progesterone in normal and pathological pregnancy. Horm Mol Biol Clin Investig. 1 juliol 2016;27(1):35-48.

171. da Fonseca EB, Damião R, Nicholaides K. Prevention of preterm birth based on short cervix: progesterone. Semin Perinatol. octubre 2009;33(5):334-7.

172. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. juliol 2011;38(1):18-31.

173. Norman JE, Marlow N, Messow C-M, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet Lond Engl. 21 maig 2016;387(10033):2106-16.

174. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(2):161-80.

175. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. Lancet Lond Engl. 13 juny 2009;373(9680):2034-40.

176. Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse DJ, Lim AC, Norman JE, et al. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. BJOG Int J Obstet Gynaecol. gener 2015;122(1):27-37.

177. 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. gener 2016;293(1):61-7.

178. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, et al. 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(3):303-14.

179. Martinez de Tejada B, Karolinski A, Ocampo MC, Laterra C, Hösli I, Fernández D, et al. Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial. BJOG Int J Obstet Gynaecol. gener 2015;122(1):80-91.

180. Palacio M, Cobo T, Antolín E, Ramirez M, Cabrera F, Mozo de Rosales F, et al. Vaginal progesterone as maintenance treatment after an episode of preterm labour (PROMISE) study: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. BJOG Int J Obstet Gynaecol. novembre 2016;123(12):1990-9.

181. Vitsky M. Pessary treatment of the incompetent cervical os. Obstet Gynecol. maig 1968;31(5):732-3.

182. Vitsky M. THE INCOMPETENT CERVICAL OS AND THE PESSARY. Am J Obstet Gynecol. 1 setembre 1963;87:144-7.

183. Arabin B, Alfirevic Z. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. octubre 2013;42(4):390-9.

184. Cannie MM, Dobrescu O, Gucciardo L, Strizek B, Ziane S, Sakkas E, et al. Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study. Ultrasound Obstet Gynecol. 1 octubre 2013;42(4):426-33.

185. Becher N, Adams Waldorf K, Hein M, Uldbjerg N. The cervical mucus plug: structured review of the literature. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88(5):502-13.

186. Lee D-C, Hassan SS, Romero R, Tarca AL, Bhatti G, Gervasi MT, et al. Protein profiling underscores immunological functions of uterine cervical mucus plug in human pregnancy. J Proteomics. 1 maig 2011;74(6):817-28.

187. Newcomer J. Pessaries for the treatment of incompetent cervix and premature delivery. Obstet Gynecol Surv. juliol 2000;55(7):443-8.

188. Arabin B, Halbesma JR, Vork F, Hübener M, van Eyck J. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? J Perinat Med. 2003;31(2):122-33.

189. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 8 setembre 2010;(9):CD007873.

190. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 12 maig 2012;379(9828):1800-6.

191. Hui SYA, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TY. 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. abril 2013;30(4):283-8.

192. Hui SYA, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TY. 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. abril 2013;30(4):283-8.

193. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A, et al. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. N Engl J Med. 17 març 2016;374(11):1044-52.

194. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, Dugoff L, Ludmir J, Pagani G, et al. Cervical Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies With Short Cervical Length: A Systematic Review and Meta-analysis. J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med. agost 2017;36(8):1535-43.

195. Saccone G, Maruotti GM, Giudicepietro A, Martinelli P, Italian Preterm Birth Prevention (IPP) Working Group. Effect of Cervical Pessary on Spontaneous Preterm Birth in Women With Singleton Pregnancies and Short Cervical Length: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 19 2017;318(23):2317-24.

196. Dugoff L, Berghella V, Sehdev H, Mackeen AD, Goetzl L, Ludmir J. Prevention of preterm birth with pessary in singletons (PoPPS): randomized controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. maig 2018;51(5):573-9.

197. Cruz-Melguizo S, San-Frutos L, Martínez-Payo C, Ruiz-Antorán B, Adiego-Burgos B, Campillos-Maza JM, et al. Cervical Pessary Compared With Vaginal Progesterone for Preventing Early Preterm Birth: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol. octubre 2018;132(4):907-15.

198. Goya M, Calle M de la, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Muñoz B, et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). Am J Obstet Gynecol. 1 febrer 2016;214(2):145-52.

199. Pratcorona L, Goya M, Merced C, Rodó C, Llurba E, Higueras T, et al. Cervical pessary to reduce preterm birth <34 weeks of gestation after an episode of preterm labor and a short cervix: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 1 juliol 2018;219(1):99.e1-99.e16.

200. Merced C, Goya M, Pratcorona L, Rodó C, Llurba E, Higueras T, et al. Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with maternal short cervix after an episode of threatened preterm labor: randomised controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2019;221(1):55.e1-55.e14.

201. Goya M, Pratcorona L, Higueras T, Perez-Hoyos S, Carreras E, Cabero L. Sonographic cervical length measurement in pregnant women with a cervical pessary. Ultrasound Obstet Gynecol. 1 agost 2011;38(2):205-9.

202. Tenk H, Ar H. The importance of learning curve in practice of cervical pessary. :1.

203. França MS, Hatanaka AR, Cruz J de J, Júnior VL de A, Hamamoto TEK, Sarmento SGP, et al. Cervical pessary plus vaginal progesterone in a singleton pregnancy with a short cervix: an experience-based analysis of cervical pessary's efficacy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2 maig 2021;0(0):1-11.

204. Álvarez-Calatayud G. LA MICROBIOTA EN LA MUJER; APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS PROBIÓTICOS. Nutr Hosp. 15 juliol 2015;(1):55-61.

205. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci. 15 març 2011;108(Supplement 1):4680-7.

206. Anahtar MN, Bowman BA, Kwon DS. Efficient Nucleic Acid Extraction and 16S rRNA Gene Sequencing for Bacterial Community Characterization. JoVE J Vis Exp. 14 abril 2016;(110):e53939.

207. Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. Annu Rev Microbiol. 2012;66:371-89.

208. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosh DW, Nikita L, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. Microbiome. 3 febrer 2014;2(1):4.

209. Verstraelen H, Verhelst R, Claeys G, De Backer E, Temmerman M, Vaneechoutte M. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that L. crispatus promotes the stability of the normal vaginal microflora and that L. gasseri and/or L. iners are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora. BMC Microbiol. 2 juny 2009;9:116.

210. Hernández-Rodríguez C, Romero-González R, Albani-Campanario M, Figueroa-Damián R, Meraz-Cruz N, Hernández-Guerrero C. Vaginal microbiota of healthy pregnant Mexican women is constituted by four Lactobacillus species and several vaginosis-associated bacteria. Infect Dis Obstet Gynecol. 2011;2011:851485.

211. Aagaard K, Riehle K, Ma J, Segata N, Mistretta T-A, Coarfa C, et al. A Metagenomic Approach to Characterization of the Vaginal Microbiome Signature in Pregnancy. PLOS ONE. 13 juny 2012;7(6):e36466.

212. Kindinger LM, MacIntyre DA, Lee YS, Marchesi JR, Smith A, McDonald JAK, et al. Relationship between vaginal microbial dysbiosis, inflammation, and pregnancy outcomes in cervical cerclage. Sci Transl Med. 3 agost 2016;8(350):350ra102.

213. Kindinger LM, Bennett PR, Lee YS, Marchesi JR, Smith A, Cacciatore S, et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. Microbiome. 19 gener 2017;5(1):6.

214. Witkin SS, Moron AF, Ridenhour BJ, Minis E, Hatanaka A, Sarmento SGP, et al. Vaginal Biomarkers That Predict Cervical Length and Dominant Bacteria in the Vaginal Microbiomes of Pregnant Women. mBio. 22 octubre 2019;10(5):e02242-19.

215. Elovitz MA, Gajer P, Riis V, Brown AG, Humphrys MS, Holm JB, et al. Cervicovaginal microbiota and local immune response modulate the risk of spontaneous preterm delivery. Nat Commun. 21 març 2019;10(1):1305.

216. Goodfellow L, Verwijs MC, Care A, Sharp A, Ivandic J, Poljak B, et al. Vaginal bacterial load in the second trimester is associated with early preterm birth recurrence: a nested case-control study. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 17 juny 2021;

217. Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, Sandhofer MJ, Fidesser M, Krondorfer I, et al. Characterisation of the vaginal Lactobacillus microbiota associated with preterm delivery. Sci Rep. maig 2015;4(1):5136.

218. Callahan BJ, DiGiulio DB, Goltsman DSA, Sun CL, Costello EK, Jeganathan P, et al. Replication and refinement of a vaginal microbial signature of preterm birth in two racially distinct cohorts of US women. Proc Natl Acad Sci U S A. 12 setembre 2017;114(37):9966-71.

219. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Lehne B, Kindinger LM, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. BMC Med. 24 gener 2018;16(1):9.

220. the VOGUE Research Group, Freitas AC, Bocking A, Hill JE, Money DM. Increased richness and diversity of the vaginal microbiota and spontaneous preterm birth. Microbiome. desembre 2018;6(1):117.

221. Wood SL, Owen J. Cerclage: Shirodkar, McDonald, and Modifications. Clin Obstet Gynecol. juny 2016;59(2):302-10.

222. To MS, Skentou C, Liao AW, Cacho A, Nicolaides KH. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. setembre 2001;18(3):200-3.

223. Dang VQ, Nguyen LK, Pham TD, He YTN, Vu KN, Phan MTN, et al. Pessary Compared With Vaginal Progesterone for the Prevention of Preterm Birth in Women With Twin Pregnancies and Cervical Length Less Than 38 mm: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol. març 2019;133(3):459-67.

224. Mendoza M, Maiz N, Garcia-Ruiz I, Vargas M, Rodo C, Goya M, et al. Prediction of preterm birth and adverse perinatal outcomes after cervical pessary placement in singleton pregnancies with short cervical length. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 23 octubre 2019;1-7.

225. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B, et al. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. setembre 2017;30(17):2011-30.

226. Kyvernitakis I, Maul H, Rath W, Kraft K, Kuon R, Hamza A, et al. Position Paper of the Task Force for Obstetrics and Prenatal Medicine (AGG – Section Preterm Birth) on the Placement, Removal and Surveillance of the Arabin Cervical Pessary in Patients at Risk for Spontaneous Preterm Birth. Geburtshilfe Frauenheilkd. novembre 2019;79(11):1171-5.

227. Arabin B. Clinical evaluation and risk assessment of urogynecological pessaries to treat patients with genital organ prolapse (POP) or stress incontinence (SI) frequently due to preceding pregnancy/delivery and of cervical pessaries to prevent preterm birth in singleton and multiple pregnancy. 2020.

228. Rasmussen MA, Thorsen J, Dominguez-Bello MG, Blaser MJ, Mortensen MS, Brejnrod AD, et al. Ecological succession in the vaginal microbiota during pregnancy and birth. ISME J. setembre 2020;14(9):2325-35.

229. Serrano MG, Parikh HI, Brooks JP, Edwards DJ, Arodz TJ, Edupuganti L, et al. Racioethnic diversity in the dynamics of the vaginal microbiome during pregnancy. Nat Med. juny 2019;25(6):1001-11.

# ANNEXOS

**ANNEX 1: Article (no publicat). Estudi sobre la docència en el pessari.**

**TITLE: Implications of training for pessary placement and accuracy of cervical length measurements after pessary placement: A prospective, double-blind, randomized clinical trial.**

Mireia Vargas[1], Manel Mendoza[1,2], Itziar García[1], Alba Farràs[1], Nerea Maiz[1], Elena Carreras[1,2] Maria Goya[1,2].

[1]Maternal-Foetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

[2]Maternal and Child Health and Development Network (SAMID), Instituto Salud Carlos III, Madrid, Spain.

**Corresponding author:**

Nerea Maíz MD, PhD.

Maternal-Foetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, 08036 Barcelona, Spain

Tel: +34934893085

Mail: nmaiz@vhebron.net

**Funding:**

No funding was available for this study

**Keywords:**

Arabin pessary, cervical pessary, arrested preterm labour, short cervical length, high-risk pregnancy, preterm birth, preterm birth prevention, threatened preterm labour, tocolysis, learning curve.

**ABSTRACT**

**BACKGROUND:** Cervical pessary placement as an intervention for preterm birth prevention in women with a short cervix is a simple, painless procedure, with few complications and a reasonable cost, its efficacy depends on the expertise of the obstetrician performing the procedure. Therefore, it is reasonable to assume that untrained obstetricians with no expertise in pessary placement are more likely to insert the pessary incorrectly, thereby reducing its efficacy. Nevertheless, the impact of pessary placement expertise and training, as well as the accuracy of CL measurements, has never been evaluated.

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to evaluate the impact of providing training for pessary placement to obstetricians with no expertise in this intervention. To this end, the percentage of correct pessary placement and accuracy of cervical length measurements after pessary placement achieved by obstetricians who received such training were compared with the percentage achieved by obstetricians who did not receive any training.

**METHODS:** This prospective, double-blind, randomized clinical trial included 91 pregnant women requiring cervical pessary due to a short cervix. Patients were randomly assigned to a group treated by untrained obstetricians with no expertise in pessary placement (untrained group, n=45) or to a group treated by trained obstetricians with no expertise in pessary placement (trained group, n=46). The primary outcomes were the quality of pessary placement and the accuracy of cervical length measurements after pessary placement.

**RESULTS**: Obstetricians in the trained group achieved a significantly higher percentage of correct pessary placement than obstetricians in the untrained group (97.8% and 65.2%, respectively [p<0.001]). No significant differences between groups were observed in terms of accuracy of cervical length measurements after pessary placement (p=0.661), and both groups showed a moderate to good agreement with the expert's measurements (intra-class correlation coefficient [ICC] of 0.840 and 0.749, respectively). No differences were observed in pregnancy outcomes between groups.

**CONCLUSION:** Our study showed that providing training for pessary placement to obstetricians with no expertise in this procedure increases the quality of pessary placement. Furthermore, the inconsistent results found in pessary studies may be explained, among other causes, by a lack of training for pessary placement.

**ANNEX 2: Informe del Comité Ètic d'investigació Clínica. Estudi sobre la docència en el pessari.**

Vall d'Hebron
Hospital

Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 38 91
Fax 93 489 41 80
ceic@vhir.org



**INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON MEDICAMENTOS Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON**

Doña Mireia Navarro, Secretaria del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON MEDICAMENTOS del Hospital Universitari Vall d'Hebron,

**CERTIFICA**

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 244 el pasado 18/03/2016 y evaluó el proyecto de investigación PR(AMI)24/2016 , con fecha 01/02/2016, titulado "*Valoración de colocación de pesario cervical y medición posterior de longitud cervical tras colocación de pesario: grupo novel vs. grupo con formación de experto. Evaluación de la efectividad de una actividad docente adicional.*" que tiene como investigador principal a la Dra. Maria del Mar Goya Canino del Servicio de Obstetricia de nuestro Centro.

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

**DICTAMEN FAVORABLE**

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Segarra Sarries, Joan. Abogado
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química
Vocales: Armadans Gil, Lluís. Médico
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico

Balasso, Valentina. Médico
Cucurull Folguera, Esther. Médico Farmacóloga
Latorre Arteche, Francisco. Médico
De Torres Ramírez, Inés M. Médico
Fernández Liz, Eladio. Farmacéutico de Atención Primaria
Ferreira González, Ignacio. Médico
Fuentelsaz Gallego, Carmen. Diplomada Enfermería
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga
Guardia Massó, Jaume. Médico
Joshi Jubert, Nayana. Médico
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
Montoro Ronsano, J. Bruno. Farmacéutico Hospital
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
Sánchez Raya, Judith. Médico
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
Vargas Blasco, Víctor, Médico

En dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Barcelona a 18 de marzo de 2016

MIREIA NAVARRO SEBASTIAN

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, ou=Vegeu https://www.catcert.cat/verifCAT (c)03, ou=Serveis Publics de Certificacio CPISA-2, sn=NAVARRO SEBASTIAN, givenName=MIREIA, serialNumber=38121226Z, cn=MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Fecha: 2016.03.21 16:12:07 +01'00'

Sra. Mireia Navarro

Secretaria CEIm

**ANNEX 3: Full d'informació a la participant / Consentiment Informat. Estudi sobre la docència en el pessari.**

***Información al paciente para un estudio de evaluación diagnóstica***

Proyecto titulado: **Valoración de colocación de pesario cervical y medición posterior de longitud cervical: grupo novel vs. grupo con formación de experto.**

Investigador principal **Maria M. Goya Canino**
Servicio: **Alto riesgo Obstétrico**

**Objetivos**: Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es evaluar procedimientos que puedan ayudar a la prevención del parto prematuro.

**Beneficios**: Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la evaluación del aprendizaje en la colocación del pesario cervical podría en un futuro facilitar su uso en otros pacientes que la sufran.

**Procedimientos del estudio**:

Si decide participar, se le colocará el pesario cervical por parte del equipo investigador asignado, supervisado por un experto en el tema, que realizará una exploración inmediatamente posterior al investigador que coloca el pesario. El procedimiento adicional que se le realizará será una exploración inmediatamente posterior a la prevista.

**Molestias y posibles riesgos**:

No supone ningún riesgo adicional para usted o su bebé, excepto la molestia ocasionada por la exploración complementaria que realizará el experto a continuación del investigador.

**Protección de datos personales**:

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por el investigador principal (Dra. Maria Goya), o por una institución designada por éste. El acceso a dicha información quedará restringido al investigador principal (Dra Maria Goya), designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, el Dra. Maria Goya del Servicio de Alto Riesgo Obstétrico.
Tel. 934893085.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

***Consentimiento informado***

**Título del estudio: Valoración de colocación de pesario cervical y medición posterior de longitud cervical tras colocación de pesario: grupo novel vs. grupo con formación de experto.**

Yo _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con: Dr _____

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha y firma del participante  Fecha y firma del investigador

**ANNEX 4: Article (no publicat). Estudi de la microbiota vaginal en gestants amb risc de PP.**

**Title: "**Cervical pessary and cerclage placement for preterm birth prevention and cervico-vaginal microbiome changes"

**Authors**

Mireia Vargas[1]*, Francisca Yañez[3]*, Andrea Elias[3]**, Andrea Bernabeu[1,4]**, Maria Goya[1,2], Zixuan Xie[3], Alba Farrás[1], Olga Sánchez[2,5], Zaida Soler[3], Carlos Blasquez[3], Leonor Valle[6], Anna Olivella[7], Begoña Muñoz[8] Maia Brik[9], Elena Carreras[1,2]***, Chaysavanh Manichanh[3]***.

**Affiliations**

[1]Maternal-Foetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

[2]Maternal and Child Health and Development Network (SAMID), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

[3]Digestive System Research Unit, Hospital Universitario Vall d'Hebron; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd); Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Cerdanyola del Vallès, Spain.

[4]Department of Reproductive Medicine, Instituto Bernabeu, Av. Albufereta 31-37, 03016, Alicante, Spain.

[5]Women and Perinatal Health Research Group, Instituto de Investigación Biomédica de Sant Pau (IIB-Sant Pau). Hospital Universitario de Sant Pau, Barcelona, Spain.

[6]Maternal-Foetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias, Las Palmas de Gran Canaria, Spain.

[7]Department of Obstetrics, Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain.

[8]Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Universitario Sant Joan de Reus, Reus, Spain.

[9]Department of Obstetrics, Hospital Universitario de Torrejón, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, Spain

*/**/*** Contributed equally

**Conflict of interest statement**: The authors have no conflicts of interest to declare.

**Corresponding author:** María Goya, MD, PhD. E-mail: maria.goya@vhir.org

Maternal-Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, 08036 Barcelona, Spain
Tel: +34934893085

**Shortened running title**

Cervical pessary and cerclage for preterm birth prevention and vaginal microbiome changes

**Structured abstract**

**Objective(s):** To compare the vaginal microbiome in low-risk and high-risk pregnant women and to explore a potential association between vaginal microbiome and preterm birth.
**Design, setting and methods**: A pilot, longitudinal, consecutive, multicentre study was conducted in pregnant women at 18-22 weeks of gestation (WG).
Participants were assigned to one of three groups: control (normal cervix), pessary (cervical length ≤25mm) and cerclage (cervical length ≤25mm or history of preterm birth).
Analysis and comparison of vaginal microbiota as a primary outcome measure was performed at inclusion and at 30 WG, along with follow-up of pregnancy and perinatal outcomes.
**Results**: The microbiome of our control cohort was dominated by *Lactobacillus crispatus and inners*. Five community state types (CSTs) were identified and microbiome diversity did not change significantly over 10 weeks in controls. On the other hand, a short cervix was associated with a lower microbial load and higher microbial richness, and was not correlated with *Lactobacillus* relative abundance. After intervention, the cerclage group (n=19) had a significant increase in microbial richness and a shift towards CSTs driven by different bacterial species, including *Lactobacillus mulieris*, unidentified *Bifidobacterium* or *Enterococcus*. These changes were not significantly observed in the pessary (n=26) and control (n=35) groups. Moreover, the cerclage group had more threatened preterm labour episodes and poorer outcomes than the control and pessary groups.
**Conclusion**: These findings suggest that a short cervix and cerclage intervention may be associated with preterm birth risk due to changes in microbiome.

**Funding:** This study was supported by the Instituto de Salud Carlos III/FEDER FIS PI15/02043; Beca Dexeus Mujer 2015. Francisca Yáñez was supported by a grant from ANID, BECAS Chile, Nº

72190278. Zixuan Xie received a fellowship from the European Union's Horizon 2020 research and innovation program under the Marie Sklodowska-Curie Action, Innovative Training Network: FunHoMic; grant number 812969.

**Keywords**

Cervical length; pessary; cerclage; microbial community; 16S rRNA gene; microbial richness; microbial diversity; community state type; vaginal bacterial load.

**ANNEX 5: Informe del Comité Ètic d'investigació Clínica. Estudi de la microbiota vaginal en gestants amb risc de PP.**

Vall d'Hebron
Hospital

Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 38 91
Fax 93 489 41 80
ceic@vhir.org

ID-RTF080

**INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON**

Doña Inmaculada Fuentes Camps, Secretaria en funciones del Comité Ético de Investigación Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona,

**CERTIFICA**

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 227 el pasado 19 de diciembre de 2014 y evaluó el proyecto de investigación PR(AMI)359/2014 presentado con fecha 01/12/2014, titulado "*ESTUDIO DE LA MICROBIOTA VAGINAL EN GESTANTESCON RIESGO DE PARTO PREMATURO PORTADORAS DE PESARIO CERVICAL"* que tiene como investigador principal a la Dra. Andrea Bernabeu Garcia del Servicio de Obstetricia i Ginecología de nuestro Centro.

Y que tras emitir un informe aprobado condicionado en dicha reunión y evaluar la documentación recibida posteriormente en respuesta a este informe

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

**DICTAMEN FAVORABLE**

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Segarra Sarries, Joan. Abogado
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química
Vocales: Armadans Gil, Lluís. Médico

Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
Corona Pérez-Cardona, Pablo. Médico
Cucurull Folguera, Esther. Médico Farmacóloga
Latorre Arteche, Francisco. Médico
De Torres Ramírez, Inés M. Médico
Fernández Liz, Eladio. Farmacéutico de Atención Primaria
Ferreira González, Ignacio. Médico
Fuentelsaz Gallego, Carmen. Diplomada Enfermería
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga
Guardia Massó, Jaume. Médico
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
Montoro Ronsano, J. Bruno. Farmacéutico Hospital
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
Sánchez Raya, Judith. Médico
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
Vargas Blasco, Víctor, Médico
Vilca Yengle, Luz Mª. Médico

En dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Barcelona a 04 de febrero de 2015

NOMBRE FUENTES CAMPS INMACULADA - NIF 46228895E

Dra. Inmaculada Fuentes Camps

Secretaria en funciones

**ANNEX 6: Full d'informació a la participant / Consentiment Informat. Estudi de la microbiota vaginal en gestants amb risc de PP.**

## HOJA DE INFORMACIÓN A LA PARTICIPANTE

**Estudio de la microbiota vaginal en gestantes con riesgo de parto prematuro portadoras de pesario cervical o cerclaje vs. gestantes de bajo riesgo.**

**Objetivos**:

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es profundizar en el conocimiento de factores en la microbiota vaginal que puedan predisponer en el desarrollo de un parto prematuro (evaluando las bacterias presentes en la vagina de las gestantes), que repercute en riesgos asociados al recién nacido a consecuencia directa de la prematuridad, que engloba desde muerte neonatal hasta secuelas de diferente gravedad.

**Beneficios**:

Es posible que de su participación en este estudio no se obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la identificación de posibles factores relacionados con la microbiota y la prematuridad podría beneficiar en un futuro a otros pacientes gestantes con riesgo de parto prematuro y contribuir a un mejor conocimiento y prevención y/o tratamiento de esta entidad.

**Procedimientos del estudio:**

Si decide participar, se le realizará una historia clínica y una exploración física detallada y se le extraerá una muestra vaginal mediante una torunda de cultivo habitual.

**Molestias y posibles riesgos:**

La toma de muestras vaginales puede presentar una pequeña molestia en el momento de la recogida, sin otras consecuencias graves asociadas.

**Lugar de realización del análisis:**

Las muestras se analizarán en el laboratorio de la Unidad de Digestivo, del Institut de Recerca del Hospital Vall d'Hebron.

**Protección de datos personales:**

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por la Dra. Maria Goya o por una institución designada por ella. El acceso a dicha información quedará restringido al personal de dicha unidad, así como de la Unidad de Digestivo del Institut de Recerca del mismo hospital, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

**Implicaciones de la información obtenida en el estudio:**

Si decide participar en el estudio, es posible que en el análisis de sus muestras biológicas se obtenga información relevante para su salud. De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos que se obtengan en el curso del estudio.

Si quiere conocer los datos relevantes para su salud que se obtengan, infórmese a través de su médico sobre las implicaciones que esta información puede tener para su persona y su familia. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

**Uso futuro de las muestras:**

Además, le pedimos su consentimiento para que autorice al investigador a almacenar su muestra para realizar otros estudios en la microbiota vaginal relacionados con el parto prematuro. Si autoriza que el material biológico obtenido se utilice en estas investigaciones, sus datos se mantendrán codificados a fin de garantizar la confidencialidad en su utilización, tal como prevé la legislación vigente.

Las muestras obtenidas se almacenarán en la Unidad de Digestivo del Institut de Recerca del Hospital Vall d'Hebron, Barcelona y el responsable de las mismas serán las Dras. Andrea Bernabeu, Dra María Goya y Dra. Chaysavanh Manichanch del Servicio de Obstetricia y Unidad de Recerca, Dpto de Digestivo respectivamente.

Su muestra sólo se utilizará en proyectos de investigación aprobados por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, Dra. Maria Goya, del Servicio de Obstetricia . Tel. 934893185.

**Derecho de revocación del consentimiento:**

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

Si cambia de opinión después de dar las muestras para el estudio de la microbiota, puede pedir que se destruya su muestra; para ello puede contactar con la Dra. Maria Goya, del Servicio de Obstetricia . Tel. 934893185.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Numero del Centro:**

**Identificación de la paciente para este estudio:**

**Estudio de la microbiota vaginal en gestantes con riesgo de parto pretérmino portadoras de pesario cervical o cerclaje vs. gestantes de bajo riesgo.**

1.- He leído y entendido la hoja informativa para el estudio arriba mencionado.

2.- Mi participación es voluntaria y tengo la libertad de renunciar a seguir en el estudio en el momento que así lo decida, sin tener que dar explicación alguna, y sin que mi atención médica y derechos legales pudieran estar afectados.

3.-Acepto formar parte del estudio arriba mencionado.

Nombre paciente:

Firma:

Fecha:

Nombre investigador:

Firma:

Fecha:

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

Si cambia de opinión después de dar las muestras para el estudio de la microbiota, puede pedir que se destruya su muestra; para ello puede contactar con la Dra. Maria Goya, del Servicio de Obstetricia . Tel. 934893185.

**ANNEX 7: Detalls de la seqüenciació genètica.**

Seqüenciació de la regió V4 del gen rRNA 16S

Els extrems 5' dels primers avançats (V4F_515_19: 5`- GTGCCAGCAMGCCGCGGTAA -3`) i inversos (V4R_806_20:5`- GGACTACCAGGGTATCTAAT -3`) dirigits al gen 16S es van etiquetar amb les següents seqüències: }-3´ i 5´-{CAAGCA GAAGACGGCATACGAGAT} {Codi de barres de Golay} {AGTCAGTCAGCC} {GGACTACHVGGGTWTCTAAT} -3´. Els identificadors multiplex, coneguts com a codis Golay, tenien 12 bases i s'especificaven anterogradament de la seqüència d'imprimació inversa (V4R_806_20). La PCR estàndard (0,15 unitats de polimerasa Taq (Roche) i 20 pmol/µL dels cebadors directes i inversos) es va executar en un gradient Mastercycler (Eppendorf) a 94ºC durant 3minuts, seguit de 35 cicles a 94ºC durant 45 segons, 50ºC durant 60 segons, 72ºC durant 90 segons i un cicle final de 72ºC durant 10 minuts. Els amplicons es van purificar primer mitjançant el kit de purificació QIAquick PCR (Qiagen, Barcelona, Espanya), es van quantificar mitjançant un espectrofotòmetre NanoDrop ND-1000 (Nucliber) i després es van agrupar en concentracions iguals. A continuació, els amplicons agrupats (2 nM) es van purificar mitjançant perles magnètiques HighPrepTM PCR (Magbio, Genomics Inc., Rockville, MD, EUA) i es van seqüenciar mitjançant la tecnologia Illumina MiSeq a la unitat de suport tècnic de la Universitat Autònoma de Barcelona, seguint els protocols estàndard de la plataforma Illumina.

**ANNEX 8: Detalls sobre l'anàlisi de la seqüència**

Les dades de seqüències es van analitzar mitjançant el pipeline bioinformàtic QIIME 2 (v.2020.2.0). Les seqüències es van demultiplexar per atribuir lectures de seqüències a les mostres adequades. A continuació, les lectures de la seqüència es van i es van desreplicar en variants de seqüència d'amplicons (ASV) mitjançant l'eina dada2 que també va filtrar les quimeres. Cada seqüència llegida es va retallar a una longitud de 270 pb. En total, es van generar 9.515.128 seqüències del gen rRNA 16S a partir de les 152 mostres de hisop, amb una mitjana de 60.222 seqüències per mostra. Es va generar una taula de característiques, que és equivalent a la taula OTU generada per QIIME 1, per a totes les mostres amb més de 3900 seqüències per mostra. A continuació, la taula de característiques es va utilitzar per dur a terme la classificació taxonòmica, anàlisis de diversitat alfa i beta i mesures d'abundància diferencial en diferents grups experimentals. La taxonomia es va assignar a cada ASV mitjançant una base de dades que combinava les bases de dades Greengenes (versió 13.8) i PATRIC (versió 2016).

Més de la meitat de les seqüències del gènere *Lactobacillus* no es van assignar al nivell d'espècie mitjançant l'eina d'assignació taxonòmica del gasoducte QIIME2. Així, es van extreure totes les seqüències de *Lactobacillus* no identificades i es van alinear amb la base de dades de *Lactobacillus* mitjançant BLAST (Eina de cerca d'alineació local bàsica) del lloc web NCBI (Centre Nacional d'Informació Biotecnològica) (http://blast.ncbi.nlm.nih.gov). ). L'èxit superior per a cada seqüència no identificada es va assignar al nivell d'espècie32. Els CST es van assignar a cada mostra mitjançant una agrupació jeràrquica amb mètrica de distància euclidiana i un enllaç complet tal com es va descriure anteriorment.