

Marta Benito Vielba

Ángulo uterocervical como factor predictor de parto prematuro en gestaciones gemelares

Director/es

de Bonrostro Torralba, Carlos
Castán Mateo, Sergio

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**ÁNGULO UTEROCERVICAL COMO FACTOR
PREDICTOR DE PARTO PREMATURO EN
GESTACIONES GEMELARES**

Autor

Marta Benito Vielba

Director/es

de Bonrostro Torralba, Carlos
Castán Mateo, Sergio

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2020



**Universidad
Zaragoza**

TESIS DOCTORAL

**“Ángulo uterocervical como factor predictor de parto
prematuro en gestaciones gemelares”**

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Marta Benito Vielba

Zaragoza, 2020

“Ángulo uterocervical como factor predictor de parto prematuro en gestaciones gemelares.”

Memoria presentada por

MARTA BENITO VIELBA

Para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

por la Universidad de Zaragoza

DIRECTORES DE TESIS:

DR. CARLOS DE BONROSTRO TORRALBA

Médico Adjunto del Servicio de Obstetricia y Ginecología.

Hospital Universitario Miguel Servet.

Profesor Asociado. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

DR. SERGIO CASTÁN MATEO

Jefe de Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario Miguel Servet.

Profesor Asociado. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Universidad de Zaragoza

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Los Doctores D. CARLOS DE BONROSTRO TORRALBA y D. SERGIO CASTÁN MATEO

ACREDITAN:

Que Marta Benito Vielba, licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo que presenta como memoria para optar al grado de Doctor, con el título: “Ángulo uterocervical como factor predictor de parto prematuro en gestaciones gemelares”.

Después de su revisión, consideramos que reúne los requisitos exigidos por la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza para ser considerada como Tesis Doctoral y defendida en sesión pública ante el tribunal que le sea asignado para juzgarla.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Zaragoza, a 1 de mayo de 2020.

Fdo.: Carlos De Bonrostro Torralba

Fdo.: Sergio Castán Mateo

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que del
investigador referida al estudio:

Título: Revisión de resultados gestacionales y neonatales de las gestaciones gemelares atendidas en nuestro centro.

Investigadora Principal: Marta Benito Vielba, HU Miguel Servet

Versión protocolo: Versión 2, mayo 2018

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el tratamiento de los datos.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

“Lo que sabemos es una gota de agua, lo que ignoramos es el océano”

Isaac Newton (1643-1727). Físico inglés.

AGRADECIMIENTOS

Es difícil resumir en unas breves palabras el agradecimiento que siento hacia todas las personas que han hecho posible no sólo este trabajo de investigación, sino todo mi recorrido profesional y personal hasta este momento.

En primer lugar, gracias al Dr. Carlos de Bonrostro Torralba, director de esta tesis y de muchos trabajos comunes, por su trabajo incansable, su tutorización imprescindible, su amor por el trabajo bien hecho y por ser todo un ejemplo a seguir de constancia y superación.

Al Dr. Sergio Castán Mateo, director de esta tesis, por la confianza depositada durante estos años, por transmitirme su entusiasmo por esta profesión y por ser un estímulo constante en mi formación y aprendizaje.

A todos los miembros del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Miguel Servet, por haber sido mi hogar durante cinco años y por enseñarme cada día a ser mejor profesional y persona.

A mi familia y amigos, por estar siempre a mi lado, y por apoyarme en todas las decisiones que he tomado en el camino.

A mi marido, Raúl, por su amor y paciencia y por animarme a luchar por mis metas como si fueran suyas.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Página
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. PREMATURIDAD	11
1.1.1. Concepto de parto prematuro	11
1.1.2. Incidencia de parto prematuro en gestaciones únicas y múltiples	11
1.1.3. Cusas y factores de riesgo de parto prematuro	15
1.1.4. Clínica de la amenaza de parto prematuro (APP)	19
1.1.5. Morbimortalidad neonatal derivada de la prematuridad	20
1.2. GEMELARIDAD	22
1.2.1. Conceptos y clasificación	22
1.2.1.1. Concepto y tipos	22
1.2.1.2. Factores de riesgo para el desarrollo de una gestación múltiple	24
1.2.1.3. Incidencia de gestaciones gemelares	25
1.2.2. Riesgos maternos y perinatales de las gestaciones gemelares	29
1.2.2.1. Complicaciones gestacionales	29
1.2.2.2. Complicaciones maternas	30
1.2.2.3. Complicaciones perinatales	32
1.2.2.4. Complicaciones específicas de las gestaciones monocoriales	32
1.2.3. Control y seguimiento de la gestación gemelar	37
1.2.3.1. Gestación de alto riesgo obstétrico	37
1.2.3.2. Seguimiento de la gestación gemelar	37
1.2.3.3. Finalización de la gestación y atención al parto	38

1.3. <u>PREDICCIÓN Y TRATAMIENTO DEL PARTO PREMATURO</u>	40
1.3.1. Estrategias de predicción de parto prematuro	40
1.3.1.1. Detección precoz de la clínica de parto prematuro	41
1.3.1.2. Test bioquímicos	42
1.3.1.3. Medición de la longitud cervical (LC)	46
1.3.1.4. Volumen cervical	53
1.3.1.5. Área glandular	55
1.3.1.6. Ángulo uterocervical (AUC)	56
1.3.2. Estrategias de prevención de prematuridad	61
1.3.2.1. Reposo y disminución de la actividad física	61
1.3.2.2. Progesterona	61
1.3.2.3. Fármacos tocolíticos	63
1.3.2.4. Pesario obstétrico	67
1.3.2.5. Cerclaje	69
1.3.3. Estrategias de prevención de morbilidad asociada a la prematuridad	70
1.3.3.1. Corticoides	70
1.3.3.2. Neuroprotección fetal con sulfato de magnesio	71
1.3.3.3. Antibioterapia	73
2. <u>JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</u>	75
2.1. <u>JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</u>	77
2.2. <u>OBJETIVOS</u>	79
2.2.1. Objetivo principal	79
2.2.2. Objetivos secundarios	79

4.3. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	102
4.3.1. Fuentes de datos	102
4.3.2. Almacén y soporte de la información	103
4.3.3. Variables de estudio	103
4.3.3.1. Variables epidemiológicas y antecedentes médicos y obstétricos	103
4.3.3.2. Variables de curso gestacional	104
4.3.3.3. Variables ecográficas	105
4.3.3.4. Variables relacionadas con el parto	105
4.3.3.5. Datos neonatales	105
4.3.4. Estadística	106
4.3.4.1. Cálculo del tamaño muestral	106
4.3.4.2. Estadística descriptiva	106
4.3.4.3. Estadística inferencial	107
5. RESULTADOS	111
5.1. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS	113
5.2. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	114
5.2.1. Variables epidemiológicas y antecedentes médicos y obstétricos	114
5.2.2. Variables del curso gestacional	115
5.2.2.1. Peso materno	116
5.2.2.2. Inicio gestacional, corionicidad y complicaciones médicas	117
5.2.2.3. Pesario obstétrico	119
5.2.2.4. Cerclaje	120
5.2.2.5. Ingreso por amenaza de parto prematuro y tocolisis	121

5.2.3. Variables ecográficas	121
5.2.3.1. Disponibilidad de datos	121
5.2.3.2. Medidas de tendencia central de las diferentes mediciones	122
5.2.4. Variables relacionadas con el parto	123
5.2.4.1. Edad gestacional en el momento del parto	123
5.2.4.2. Tipo de parto	125
5.2.5. Datos neonatales	125
5.2.5.1. Peso al nacimiento	125
5.3. ANÁLISIS BIVARIANTE	125
5.4. CURVAS ROC	129
5.4.1. Curvas ROC del ángulo uterocervical	129
5.4.1.1. Predicción de parto por debajo de la semana 28	129
5.4.1.2. Predicción de parto por debajo de la semana 32	130
5.4.1.3. Predicción de parto por debajo de la semana 34	131
5.4.1.4. Curvas ROC para el cambio de AUC entre la semana 20 y 24	132
5.4.2. Curvas ROC de la longitud cervical	134
5.4.2.1. Predicción de parto por debajo de la semana 28	134
5.4.2.2. Predicción de parto por debajo de la semana 32	135
5.4.2.3. Predicción de parto por debajo de la semana 34	136
5.4.2.4. Curvas ROC para el cambio de LC entre la semana 20 y 24	137
5.5. SELECCIÓN DEL PUNTO DE CORTE	139
5.5.1. Puntos de corte de AUC	139
5.5.1.1. Punto de corte de AUC medido en semana 20	140
5.5.1.2. Punto de corte de AUC medido en semana 24	140

5.5.1.3. Punto de corte del cambio de AUC entre la semana 20 y 24	141
5.5.2. Puntos de corte de LC	141
5.5.2.1. Predicción de parto por debajo de la semana 28	141
5.5.2.2. Predicción de parto por debajo de la semana 32	141
5.5.2.3. Predicción de parto por debajo de la semana 34	142
5.5.2.4. Punto de corte del cambio de LC entre la semana 20 y 24	142
5.6. REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA ESTIMAR EL RIESGO DE PARTO	
<u>PREMATURO</u>	142
5.7. <u>CÁLCULO DE VALORES PREDICTIVOS Y LIKELIHOOD RATIO</u>	146
5.7.1. Valores predictivos y likelihood ratio del AUC > 120 grados en semana 20	146
5.7.2. Valores predictivos y likelihood ratio del AUC > 121 grados en semana 24	147
5.7.3. Valores predictivos y likelihood ratio de la LC < 25 mm en semana 20	148
5.7.4. Valores predictivos y likelihood ratio de la LC < 25 mm en semana 24	149
5.7.5. Valores predictivos y likelihood ratio del cambio de LC entre la semana 20 y 24	149
5.8. <u>ANÁLISIS MULTIVARIANTE</u>	150
6. <u>DISCUSIÓN</u>	153
6.1. <u>LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y SESGOS</u>	155
6.1.1. Características de la muestra de estudio	156
6.1.2. Métodos para controlar los posibles sesgos	159

6.1.2.1. Sesgo de selección	159
6.1.2.2. Sesgo de información	159
6.1.2.3. Sesgo de confusión	160
6.2. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS Y COMPARACIÓN	
<u>CON LA LITERATURA</u>	161
6.2.1. Variables epidemiológicas y sociodemográficas	161
6.2.2. Variables del curso gestacional	165
6.2.3. Variables ecográficas	167
6.2.3.1. Longitud cervical en semana 20	167
6.2.3.2. Longitud cervical en semana 24	170
6.2.3.3. Ángulo uterocervical en semana 20	170
6.2.3.4. Cambio en la LC	172
6.2.3.5. Cambio en el AUC	173
6.2.4. Variables relacionadas con el parto	174
6.2.4.1. Edad gestacional en el momento del parto	174
6.2.4.2. Tipo de parto y variables neonatales	175
6.2.5. Curvas ROC	176
6.2.5.1. Predicción de parto por debajo de la semana 28	176
6.2.5.2. Predicción de parto por debajo de la semana 32	178
6.2.5.3. Predicción de parto por debajo de la semana 34	179
6.2.6. Selección del punto de corte	180
6.2.7. Regresión logística	182
6.2.8. Valores predictivos y likelihood ratio	185
6.2.9. Análisis multivariante	188
6.2.10. Implicaciones clínicas	189

7. <u>CONCLUSIONES</u>	<u>191</u>
8. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>195</u>
9. <u>ABREVIATURAS</u>	<u>225</u>

1. INTRODUCCIÓN

1.1. PREMATURIDAD

1.1.1. CONCEPTO DE PARTO PREMATURO

El parto prematuro se define como aquel nacimiento que se produce por debajo de las 37 semanas completas, es decir, menor de 36⁺⁶ semanas de gestación. Esta definición fue aceptada en 1976 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y ha sido utilizada durante más de 40 años. Su desarrollo se llevó a cabo basándose en un análisis estadístico sobre la distribución de la edad gestacional al nacimiento realizada por Steer en el año 2005.¹

Tras el establecimiento de esta definición, se consideró necesario realizar una subdivisión de los recién nacidos prematuros dividiéndolos en dos grandes grupos: prematuros tempranos y tardíos. Los nacidos antes de las 33⁺⁶ semanas de embarazo se clasificaron como prematuros tempranos y los nacidos entre las semanas 34⁺⁰ y 36⁺⁶ se clasificaron como prematuros tardíos. Esta subdivisión se llevó a cabo debido a que la morbilidad derivada de la prematuridad y el pronóstico neonatal están claramente influenciados por la edad gestacional en el momento del parto.²

De igual manera, Spong et al.⁴ observaron que los nacidos entre las semanas 37⁺⁰ y 38⁺⁶, a pesar de no considerarse prematuros, presentan complicaciones típicas de la premadurez en comparación con los nacidos entre las 39⁺⁰ y las 40⁺⁶ semanas.³ Por este motivo, en la actualidad, se incluyen dentro de la categoría de términos tempranos a los nacidos entre las semanas 37⁺⁰ y 38⁺⁶, dentro de la categoría de términos completos a los nacidos entre las semanas 39⁺⁰ y 40⁺⁶, como término tardíos los nacidos entre las 41⁺⁰ y 41⁺⁶ y los nacidos más allá de dicha edad gestacional son denominados posttérmino.

1.1.2. INCIDENCIA DE PARTO PREMATURO EN GESTACIONES ÚNICAS Y MÚLTIPLES

La incidencia de parto prematuro parece haber sufrido un incremento en los últimos 20 años. Una revisión sistemática publicada en 2012 incluyendo datos de 65 países de todo el mundo concluyó que, en el año 2010, un total de 14.9 millones de niños (rango 12.3-18.1 millones) nacieron de forma prematura.⁵

Esta cifra supone el 11.1% de todos los recién nacidos a nivel mundial y oscila entre un 5% de prematuridad en varios países europeos y un 18% en algunos países de África. La mayoría de los prematuros nacieron en el sur de Asia y en África subsahariana, lugares donde se producen el 52% de los nacimientos globales. Solamente tres de los 65 países (Croacia, Ecuador y Estonia) redujeron su tasa de parto prematuro entre los años 1990 y 2010.⁵

Recientemente, ha sido publicada una nueva revisión sistemática estimando las tasas de parto pretérmino a nivel global, regional y nacional entre los años 1990 y 2014, mostrando las tendencias en los países seleccionados. La tasa de parto prematuro global en 2014 fue del 10.6% (intervalo 9-12%), estimando un total de 14.84 millones de partos prematuros dicho año. El 81.1% de estos partos prematuros ocurrieron en Asia y en África subsahariana. India, China, Nigeria, Bangladesh e Indonesia reunían un total de 57.9 millones (41.4%) de los 139.9 millones de nacimientos totales y 6.6 millones (44.6%) de los partos prematuros globales en el año 2014. Teniendo en cuenta los datos de alta calidad de 38 países, las tasas de parto prematuro habían ascendido desde el año 2000 en 26 países y descendido en 12 de ellos. Globalmente se estimó que la incidencia de parto prematuro fue del 9.8% (8.3-10.9%) en el año 2000 y del 10.6% (9-12%) en el año 2014.⁶

La Figura 1 muestra la distribución por países del número de partos prematuros en el mundo en el año 2014.⁶ En la Tabla 1 se muestran los diez países con una mayor tasa de parto prematuro en el año 2014.⁶

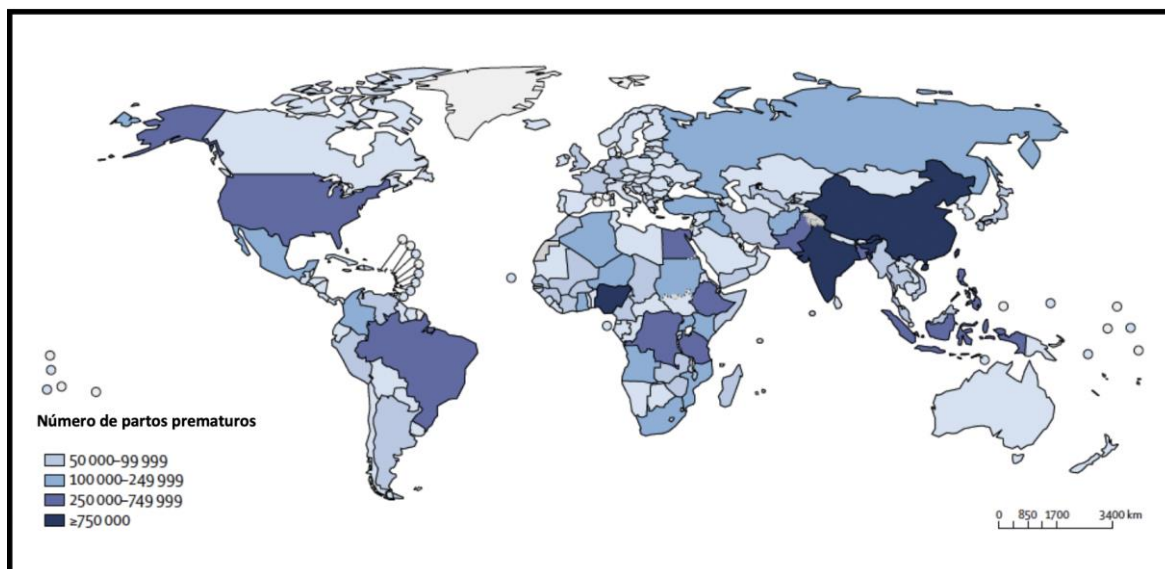


Figura 1. *Número de partos prematuros en el mundo*⁶

Tabla 1.- Países con mayores tasas de prematuridad en el mundo⁶

	Nº estimado de partos prematuros	Nº estimado de recién nacidos vivos	% estimado de recién nacidos vivos globales	Tasa de parto prematuro	% global de parto prematuro
India	3 519 947	25 860 462	18.5%	13.6% (11.1-16.1)	23.4%
China	1 168 126	16 826 493	12.0%	6.9% (5.8-7.9)	7.8%
Nigeria	803 178	7 033 430	5.0%	11.4% (8.0-15.7)	5.3%
Bangladesh	603 698	3 152 549	2.3%	19.1% (13.2-26.2)	4.0%
Indonesia	527 672	5 072 689	3.6%	10.4% (8.7-11.9)	3.5%
Pakistan	454 104	5 415 657	3.9%	8.4% (5.6 -11.9)	3.0%
EEUU	383 257	4 008 329	2.9%	9.6% (ND- ND)	2.6%
Ethiopia	376 730	3 148 388	2.2%	12.0% (8.6-16.7)	2.5%
Brasil	339 239	3 035 148	2.2%	11.2% (ND-ND)	2.3%
Tanzania	336 025	2 025 593	1.4%	16.6% (6.5.-33.4)	2.2%

ND: datos no disponibles.

Sin embargo, los autores de estos estudios afirman que la estimación de las tasas de prematuridad se ve influenciada por varios problemas metodológicos. En primer lugar, la datación de la gestación es fundamental para determinar la correcta edad gestacional en el momento del parto. En general, cuanto más tarde se data una gestación, menos precisa es la estimación. Actualmente, la medición ecográfica de la longitud cráneo-caudal en el primer trimestre de embarazo se considera la técnica de elección para la datación de la gestación, con una precisión de $\pm 5-7$ días.^{7,8}

Existen otros métodos menos precisos para determinar la edad gestacional y que se utilizan especialmente para este fin en países en vías de desarrollo. Entre ellos, se encuentra la determinación de la fecha de la última regla (FUR), la medición de la altura del fondo uterino, el examen postnatal del neonato o el peso al nacimiento. Sin embargo, la precisión a la hora de estimar la edad gestacional de estos métodos es baja, pudiendo variar en más de 4 semanas.

El método de valoración de la edad gestacional puede afectar de manera significativa las tasas de prematuridad. De hecho, un estudio publicado en Estados Unidos mostró que la datación gestacional por FUR sobreestima las tasas de partos prematuros frente a la estimación con ecografía obstétrica.⁹ Por ello, la OMS recomienda la ecografía prenatal antes de las 24 semanas en todas las mujeres, ya que el correcto control gestacional y la adecuada datación del embarazo permitiría obtener datos de mejor calidad para estimar las tasas de prematuridad.¹⁰

En España, el porcentaje de partos prematuros incluyendo tanto gestaciones gemelares como únicas en el año 2010 fue del 6.52% (n=31 762) manteniéndose similar en el análisis del año 2015, con un 6.6% de partos prematuros.^{11,12}

En cuanto a la prematuridad en gestaciones múltiples, la mayor parte de las publicaciones coinciden en que en torno al 50% de las gestaciones gemelares sufrirá un parto por debajo de la semana 37. En cambio, la prematuridad se ve muy incrementada en el caso de los trillizos, afectando a más del 75% de ellos y pudiendo superar el 90% en casos de gestaciones de cuatrillizos.¹³ Esta elevada tasa de prematuridad en las gestaciones múltiples es la responsable de la mayor parte de la morbilidad y mortalidad neonatal de este tipo de embarazos.¹⁴

En nuestro país, los datos del Instituto Nacional de Estadística del año 2018 mostraron un incremento de la prematuridad y una disminución del número de gestaciones que alcanzan el término a medida que aumenta el número de fetos (Tabla 2).¹⁵

Tabla 2.- Aumento de la prematuridad en función del número de fetos. Datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) del año 2018 ¹⁵

Tipo de gestación	Total	A término	Prematuros
Global	366 629	342 707 (93.48%)	23 922 (6.52%)
Gestaciones únicas	359 383	338 961 (94.32%)	20 422 (5.68%)
Gestaciones gemelares	7 170	3 744 (52.22%)	3 426 (47.78%)
Gestaciones triples	76	2 (2.64%)	74 (97.36%)

1.1.3. CAUSAS Y FACTORES DE RIESGO DE PARTO PREMATURO

La etiopatogenia del parto prematuro es multifactorial, implicando a menudo factores interrelacionados entre sí, dificultando el manejo de esta complicación gestacional. De esta manera, en la mayoría de los casos, desconocemos la causa desencadenante (causa idiopática).¹⁶ Sin embargo, existen una serie de factores que se han demostrado claramente asociados a un incremento del riesgo de sufrir un parto prematuro.

- Sobredistensión uterina

Existe evidencia científica de que la mayor distensión intrauterina que se produce en el embarazo multifetal y en el polihidramnios agrava el riesgo de parto prematuro. La distensión uterina favorece la expresión de proteínas relacionadas con la contracción miometrial (CAP, *contraction-associated proteins*) como la conexina 43, receptores de oxitocina y prostaglandina sintasa.^{17,18} Por otra parte, existe un canal de potasio denominado TREK-1 cuya expresión se induce con la distensión uterina y que parece aumentar a lo largo de la gestación y decrece en el trabajo de parto. Dicha expresión ha sido asociada con la relajación uterina durante el embarazo.¹⁹

Avalando estos hallazgos, recientemente se ha identificado la expresión de variantes de unión de TREK-1 que bloquean la función de la molécula completa de TREK-1 en mujeres con amenaza de parto prematuro, lo que señala aún más su participación en el estado de inactividad o quiescencia del miometrio durante el embarazo.²⁰

- **Anomalías uterinas congénitas**

De igual manera, las anomalías uterinas congénitas también se asocian a un incremento del riesgo de prematuridad. Venetis et al.,²¹ analizaron en un metaanálisis en 2014, las complicaciones clínicas derivadas de dichas malformaciones concluyendo que las pacientes afectas de algún tipo de malformación uterina congénita presentaban un aumento significativo del riesgo de parto prematuro respecto a los controles. Sin embargo, cuando distinguen entre las diferentes malformaciones observan que en el caso del útero arcuato las diferencias no alcanzan la significación estadística. En cambio, sí que se observaron diferencias significativas en las pacientes con útero septo (RR: 2.11; IC 95%: 1.51-2.94), didelfo (RR: 3.39; IC 95%: 2.06-5.58), bicorne (RR: 2.16; IC 95%: 1.55-3.02) y unicornes (RR: 3.14; IC 95%: 1.90-4.18).

- **Factores maternos**

Asimismo, determinadas características maternas como la edad avanzada, la talla baja y la obesidad se han asociado a un mayor riesgo de prematuridad.

Diversas publicaciones indican que las pacientes de edad avanzada (>35 años) están expuestas a un incremento significativo del riesgo de prematuridad y de recién nacidos de bajo peso al nacimiento. Este riesgo parece verse aún más incrementado a partir de los 40 años de edad y parece que es independiente de la paridad.^{22,23}

Por otra parte, diferentes publicaciones coinciden en que las pacientes obesas están expuestas a un mayor riesgo de prematuridad, especialmente aquellas con un Índice de Masa Corporal (IMC) superior a 40. Además, el riesgo de parto prematuro extremo también se encuentra incrementado en pacientes con un IMC superior a 30.^{24,25}

En cuanto a la talla materna, parecen ser las mujeres de menor estatura las que presentan un incremento del riesgo de parto prematuro. La explicación puede encontrarse en el hecho de que la altura es el producto de la unión entre la genética, el ambiente intrauterino y durante la niñez y factores ambientales y nutricionales.²⁶

Asimismo, la altura se asocia a la salud y a la adecuada nutrición. Se ha observado que las niñas con deficiencias en la nutrición alcanzan una estatura inferior y con más frecuencia dan a luz recién nacidos de menor tamaño y peso que las mujeres que recibieron una adecuada nutrición en la infancia.²⁶⁻²⁸

- **Infección**

Otra de las causas fundamentales de parto prematuro es la infección intraamniótica. Existen autores que afirman que la infección intrauterina podría estar presente hasta en el 40% de los casos de parto prematuro.²⁹ Muchas de las investigaciones en este campo se han orientado a evaluar el papel de la infección como elemento mediador del parto prematuro y es posible que sea causa de alguno de los casos clasificados como parto prematuro de causa idiopática.

En ocasiones es difícil determinar si la infección es la causa o la consecuencia de los procesos que generan un parto pretérmino. Sin embargo, existe amplia evidencia de que la inflamación generada por la infección en los tejidos gestacionales es una causa fundamental de un porcentaje importante de partos prematuros.^{29,30}

Se ha evidenciado que el líquido amniótico de pacientes con parto prematuro tiene mayores tasas de colonización microbiana y mayores niveles de citoquinas inflamatorias que el de las pacientes que no presentan trabajo de parto y que las pacientes en trabajo de parto a término.³⁰

Además, la administración intrauterina o sistémica de microorganismos en animales gestantes se ha asociado de forma significativa a un incremento del parto prematuro.^{31,32} Por otra parte, las infecciones maternas extrauterinas como la pielonefritis, la neumonía y la infección periodontal también han sido asociadas con un incremento del riesgo de parto prematuro.³³⁻³⁵

Las teorías que podrían explicar la infección intrauterina son la transferencia transplacentaria de una infección sistémica materna, la infección ascendente de bacterias desde la vagina y cuello uterino maternos y el flujo retrógrado de la infección y su paso a la cavidad peritoneal por las trompas de Falopio.³⁶

Por otra parte, las infecciones vaginales también han sido identificadas como factor de riesgo de prematuridad. Las pacientes embarazadas portadoras de una vaginosis bacteriana están expuestas a un incremento significativo del riesgo de parto prematuro y su tratamiento parece disminuir las cifras de prematuridad. Sin embargo, a día de hoy, no existe evidencia suficiente para recomendar el screening en toda la población de gestantes.^{37,38}

- **Ruptura prematura de membranas**

Otro factor de riesgo ampliamente asociado con el parto prematuro es la ruptura prematura de membranas, que se define como la rotura de la bolsa amniótica antes del comienzo del trabajo de parto.³⁹

La ruptura prematura de membranas puede responder a múltiples causas, pero la mayor parte de los autores coinciden en que la infección intrauterina es el principal factor predisponente.⁴⁰ En una revisión sistemática de 18 estudios incluyendo 1500 mujeres con ruptura prematura de membranas, se observó que en el 33% de ellas se aislaron bacterias en el líquido amniótico.³⁶

Por otra parte, diferentes estudios han asociado el nivel socioeconómico bajo, el IMC igual o inferior a 19.8 kg/m², las deficiencias nutricionales y el tabaquismo, con un mayor riesgo de ruptura de bolsa amniótica de manera prematura.⁴¹

- **Otros factores**

Por otra parte, múltiples factores genéticos y ambientales influyen en el riesgo de padecer un parto prematuro. El sangrado vaginal durante el primer trimestre de embarazo, ha sido asociado con un incremento de complicaciones obstétricas como el parto prematuro, el desprendimiento prematuro de placenta y la pérdida gestacional antes de las 24 semanas de embarazo.⁴²

También el intervalo entre gestaciones ha sido asociado con el riesgo de padecer complicaciones gestacionales. Conde-Agudelo et al.⁴³, señalaron que intervalos entre gestaciones inferiores a 18 meses y superiores a 59 meses se asociaban a peores resultados gestacionales, mayores tasas de partos prematuros y de neonatos pequeños para la edad gestacional. De igual manera, las pacientes con antecedente de un parto prematuro previo presentan un mayor riesgo de sufrir un nuevo episodio.^{44,45}

En la misma línea, múltiples factores ambientales como el tabaquismo, el incremento ponderal inadecuado y el consumo de tóxicos durante el embarazo parecen asociarse con el riesgo de prematuridad. También factores psicológicos como la depresión, la ansiedad y el estrés crónico parecen vincularse con esta complicación obstétrica.⁴⁶

Finalmente, existen múltiples estudios publicados evaluando la implicación del trabajo y la actividad física con el parto prematuro obteniendo resultados contradictorios.⁴⁷ Recientes revisiones Cochrane sobre el descanso en cama u hospitalización en el embarazo para prevenir el parto prematuro concluyen que no existe evidencia de que dichas medidas tengan algún beneficio en la prevención de la prematuridad ni en gestaciones únicas ni múltiples.^{48,49}

Por último, es probable que la genética juegue un papel importante en el riesgo de prematuridad y esto se evidencia en la recurrencia familiar y racial existente en los partos prematuros.^{50,51} Existen estudios publicados que observan una mayor tasa de prematuridad en pacientes africanas y de raza asiática respecto a las mujeres de raza caucásica.⁵²

1.1.4. CLÍNICA DE LA AMENAZA DE PARTO PREMATURO (APP)

La sintomatología de la APP puede ser imprecisa y referirse como molestias abdominales de tipo menstrual, dolor lumbar continuo, contracciones uterinas dolorosas y leve hemorragia. No existe un patrón específico de dinámica uterina, pero las contracciones uterinas han de ser persistentes y regulares en el tiempo para poder diferenciarlas de contracciones habituales que pueden producirse a lo largo de la gestación y que se conocen como contracciones de Braxton Hicks.⁵³⁻⁵⁵

Existen estudios que evalúan la actividad eléctrica uterina a lo largo de la gestación confirmando que el miometrio uterino presenta contracciones irregulares y generalmente indoloras desde prácticamente el inicio de la gestación. Durante el segundo trimestre pueden producirse contracciones de forma esporádica y por lo general no rítmica con intensidades que varían entre los 5 y los 25 mmHg. Estas contracciones de Braxton Hicks pueden persistir hasta las últimas semanas de embarazo incrementando su frecuencia en las últimas semanas, momento en el cual pueden presentarse cada 10-20 minutos y con cierto carácter rítmico.⁵⁶

Estas contracciones pueden generar confusión en la paciente y en el obstetra y ser difíciles de diferenciar de una amenaza real de parto prematuro. Para tratar de distinguir ambas entidades, el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) definió en 2012 la primera fase del parto como las contracciones regulares antes de las 37 semanas de embarazo acompañadas de modificación en el cérvix uterino.⁵⁷

La correcta diferenciación entre una amenaza real de parto prematuro y un falso trabajo de parto es fundamental para evitar ingresos y tratamientos innecesarios en pacientes con un bajo riesgo real de parto prematuro.

1.1.5. MORBIMORTALIDAD NEONATAL DERIVADA DE LA PREMATURIDAD

La prematuridad es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el neonato. Los recién nacidos de forma prematura, especialmente aquellos que nacen en etapas correspondientes a una prematuridad extrema, presentan una serie de complicaciones específicas propias de la inmadurez de los órganos y sistemas respecto a los recién nacidos a término (Tabla 3).^{58,59}

En las últimas décadas, los avances en la neonatología han supuesto un enorme progreso en la supervivencia de los neonatos prematuros, especialmente en aquéllos nacidos más allá de la semana 28 de gestación. La mortalidad en recién nacidos prematuros se produce especialmente a expensas de los prematuros extremos, nacidos por debajo de la semana 28. Además, esta mortalidad se ve aún más incrementada si estos fetos tienen un bajo peso para la edad gestacional (Figura 2).⁶⁰

En cuanto a la morbilidad en gestaciones gemelares, múltiples publicaciones han demostrado que este tipo de embarazos están expuestos a mayores tasas de complicaciones y mortalidad neonatal que las gestaciones únicas. De forma global, la mortalidad en gemelos se estima que es 5-10 veces superior que en gestaciones simples, calculándose que suponen un 10% de la mortalidad perinatal global.⁶¹ Además, estas cifras de mortalidad se ven influenciadas por la placentación. Los embarazos gemelares bicoriales se asocian a menores tasas de mortalidad que los embarazos gemelares monocoriales.

Tabla 3.- Principales complicaciones a corto y largo plazo en recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento ⁵⁹

Órgano o sistema	Problemas a corto plazo	Problemas a largo plazo
Pulmones	Distress respiratorio, fuga de aire, displasia broncopulmonar, apnea	Displasia broncopulmonar, enfermedad reactiva de las vías respiratorias, asma
Aparato digestivo, nutrición	Hiperbilirrubinemia, intolerancia a alimentos, enterocolitis necrotizante, retraso del crecimiento	Síndrome del intestino corto, colestasis
Sistema inmunológico	Infección nosocomial, inmunodeficiencia, infección perinatal	Infección por el virus sincitial respiratorio, bronquiolitis
Sistema nervioso central	Hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, hidrocefalia	Parálisis cerebral, hidrocefalia, atrofia cerebral, retraso del desarrollo neurológico, pérdida auditiva
Oftalmológico	Retinopatía del prematuro	Ceguera, desprendimiento de retina, miopía, estrabismo
Cardiovascular	Hipotensión, persistencia del conducto arterioso, hipertensión pulmonar	Hipertensión pulmonar, hipertensión en el adulto
Renal	Desequilibrio hidroelectrolítico, alteraciones acidobásicas	Hipertensión en el adulto
Hematológico	Anemia, necesidad de transfusión	
Endocrino	Hipoglucemia, hipotiroxinemia transitoria, deficiencia de cortisol	Trastornos de la regulación de glucosa, mayor resistencia a insulina

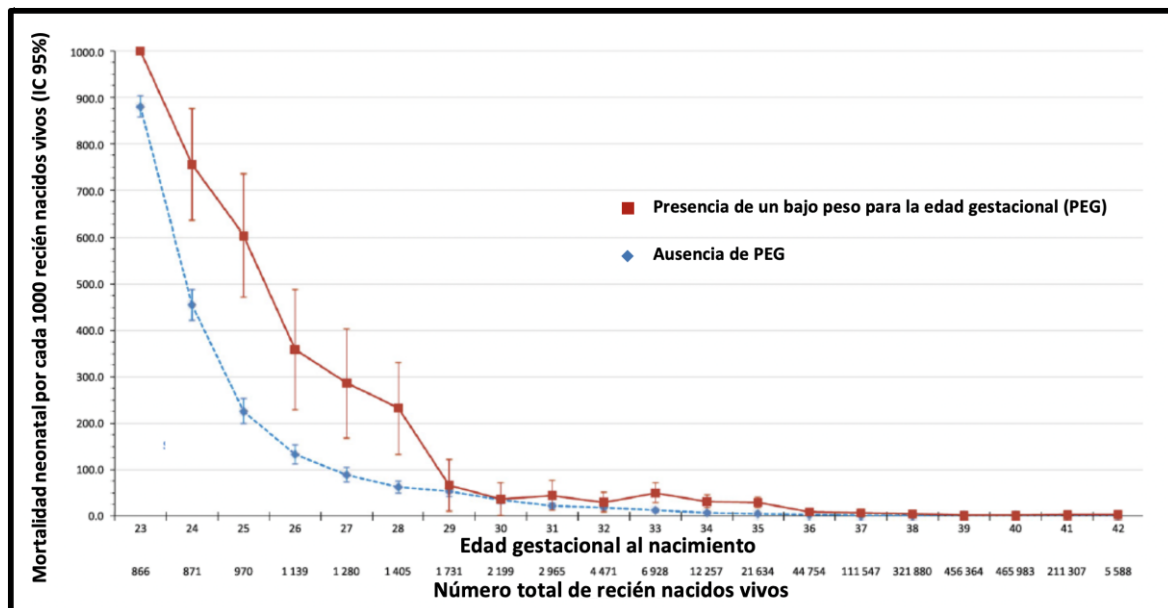


Figura 2.- Tasas de mortalidad neonatal en los primeros 28 días de vida en función de la edad gestacional y de la existencia o ausencia de un bajo peso para la edad gestacional⁶⁰

1.2. GEMELARIDAD

1.2.1. CONCEPTOS Y CLASIFICACIÓN

1.2.1.1. Concepto y tipos

La gestación múltiple consiste en el desarrollo simultáneo de dos (gestación gemelar) o más fetos (gestación multifetal), lo que constituye un acontecimiento infrecuente en la especie humana, tanto más, cuanto mayor es el número de fetos.⁶²

La gestación gemelar generalmente es producto de la fecundación de dos óvulos separados (gemelos dicigóticos) y con menor frecuencia puede provenir de un único óvulo fecundado que posteriormente se divide (gemelos monocigóticos). Además, el resultado del gemelar monocigótico va a depender del momento en el que se produzca la división. Si los cigotos se dividen en las primeras 72 horas después de la fecundación, surgirán dos embriones, dos amnios y dos coriones, evolucionando hacia un embarazo gemelar bicorial biamniótico.⁶³

En cambio, si la división se produce entre el cuarto y el octavo día después de la fecundación, puede desarrollarse un embarazo monocorial biamniótico. Alrededor del octavo día después de la fecundación ya se han diferenciado el corion y el amnios y la división en este momento dará lugar a dos embriones dentro de un solo saco amniótico, es decir, un embarazo monocorial monoamniótico. Por último, si la división se produjera a partir de este momento, se podrían generar gemelos siameses (Figura 3).⁶³

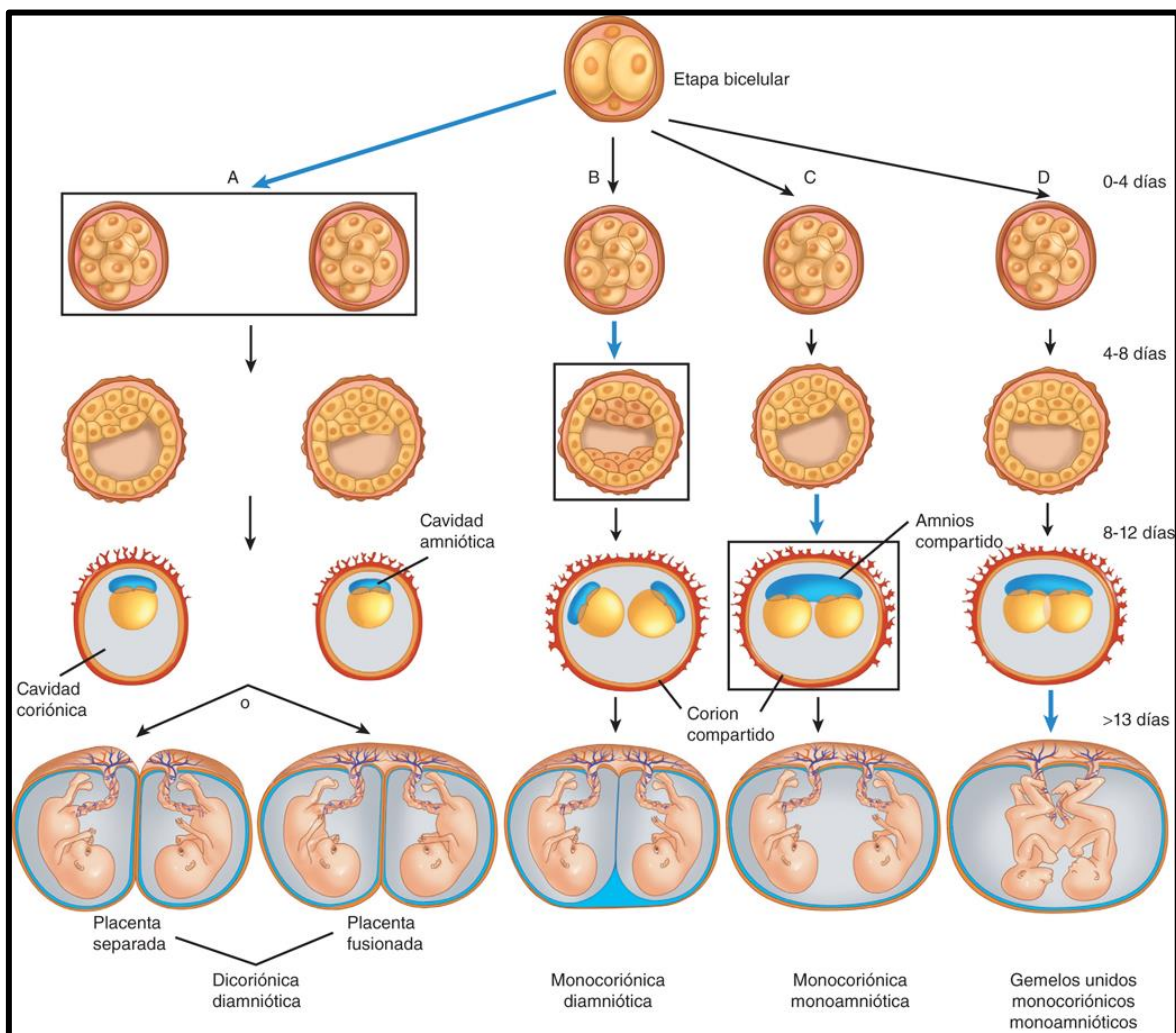


Figura 3.- Mecanismo del embarazo gemelar monocigótico⁶³

1.2.1.2. Factores de riesgo para el desarrollo de una gestación múltiple

La frecuencia de gestación múltiple varía en función de varios factores como la raza, la edad materna, la paridad, la genética y factores nutricionales entre otros.

Un estudio publicado en 2012 analizando datos de más de 8 millones de nacimientos en Estados Unidos observó una mayor tasa de embarazo gemelar en mujeres afroestadounidenses (3.5%) y frecuencias menores en mujeres de raza blanca (3%). En cambio las mujeres hispanas, asiáticas y norteamericanas presentaban cifras comparativamente menores que las caucásicas.⁶⁴

Otro factor fundamental implicado en el riesgo de gestación múltiple es la edad materna. De hecho, una mujer de 37 años presenta cuatro veces más riesgo que una mujer de 15 años de edad de tener una gestación múltiple.⁶⁵ Este incremento del riesgo se debe a que en este intervalo de edad se produce la estimulación máxima de la hormona folículo estimulante (FSH), incrementando el número de folículos que se desarrollan.⁶⁶ Además, la frecuencia de embarazo gemelar también se ve incrementada como consecuencia de la edad, debido a que se recurre con mayor frecuencia a técnicas de reproducción asistida (TRA) para conseguir un embarazo.⁶⁷

La multiparidad también parece ser un factor que incrementa las posibilidades de gestación múltiple, aunque probablemente este hecho se vea influenciado por la mayor edad de las pacientes multíparas y por la mayor necesidad de recurrir a técnicas de reproducción asistida a edades más avanzadas para conseguir un nuevo embarazo.^{68,69}

La herencia genética también parece jugar un papel en el desarrollo de un embarazo gemelar, teniendo mayor importancia los antecedentes familiares de la madre que los del padre. Otros factores asociados a un incremento del riesgo son la clase socioeconómica baja, los factores nutricionales, la toma de ácido fólico y la utilización de fármacos para el tratamiento de la esterilidad.^{66,70-72}

1.2.1.3. Incidencia de gestaciones gemelares

Las gestaciones gemelares representan una pequeña proporción del total de embarazos, pero acumulan un porcentaje muy importante de la morbilidad perinatal y del consumo de recursos sanitarios. Este impacto se ha visto incrementado en las últimas décadas a consecuencia del aumento de las tasas de gestaciones múltiples que se han elevado de forma significativa debido a dos motivos fundamentales: el retraso electivo de la maternidad y el mayor uso de TRA.⁷³

La edad materna, como hemos comentado previamente, es un factor que condiciona un mayor riesgo de gestación múltiple de manera intrínseca y por el mayor requerimiento de TRA para lograr una gestación.⁷⁴

Los cambios culturales y económicos acontecidos en nuestra sociedad en las últimas décadas han contribuido a que la edad media materna en el momento del nacimiento del primer hijo se haya ido incrementado de manera progresiva. Actualmente, según los últimos datos del Instituto Nacional de Estadística, esta cifra se encuentra muy próxima a los 31 años de edad en España. En el caso de Aragón, la edad media en el momento del nacimiento del primer hijo es incluso ligeramente superior, 31.33 años de edad según los últimos datos del año 2018 (Figura 4).⁷⁵

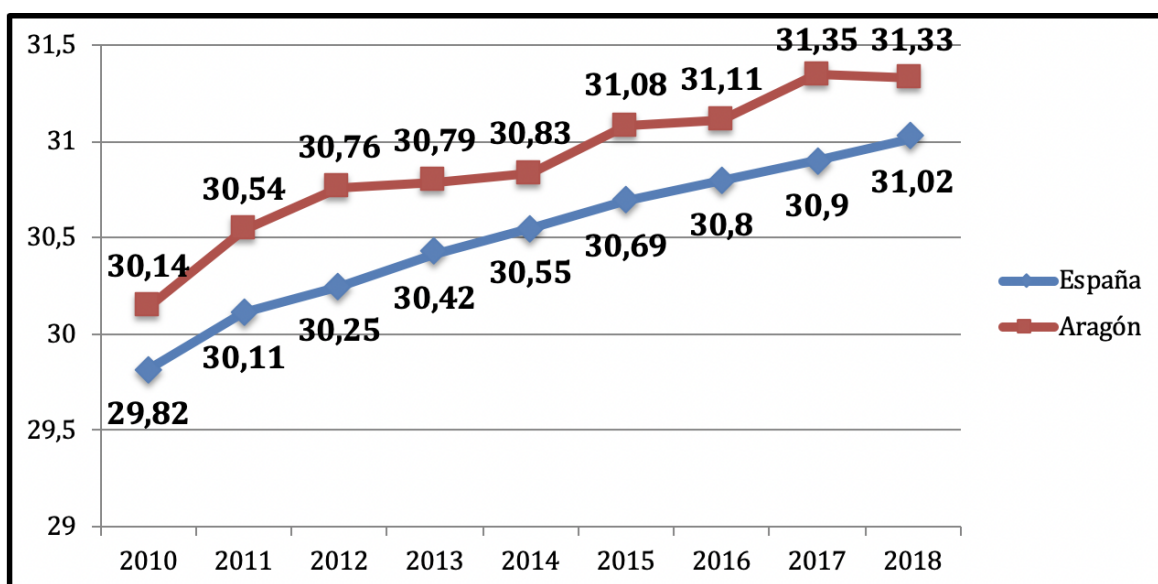


Figura 4.- Edad media materna en el nacimiento del primer hijo en España y Aragón ⁷⁵

Por otro lado, la frecuencia de embarazo gemelar también aumenta de manera extraordinaria conforme la mujer alcanza una mayor edad debido a la necesidad más frecuente de recurrir a TRA para lograr una gestación.

En España, según los datos del Registro de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) de 2015, el porcentaje de gestaciones con dos sacos tras Fecundación In Vitro con Inyección Intracitoplasmática (FIV-ICSI) fue de un 20.4% y de embarazos de 3 o más sacos de un 0.5%. Finalmente, del total de partos tras gestaciones obtenidas por FIV-ICSI, el porcentaje de partos gemelares fue del 19.2% y un 0.2% de partos de 3 o más fetos.⁷⁶

Los datos del registro de actividad de la SEF de 2017 muestran que en el 60.3% de las transferencias realizadas con ovocitos propios en fresco se transfirieron 2 embriones, en el 37.2% un único embrión y en el 2.5% restante se transfirieron tres embriones.⁷⁶

En las Figuras 5 y 6 se muestra la evolución en las dos últimas décadas de la transferencia embrionaria de ovocitos propios frescos y ovocitos congelados en nuestro país.⁷⁶

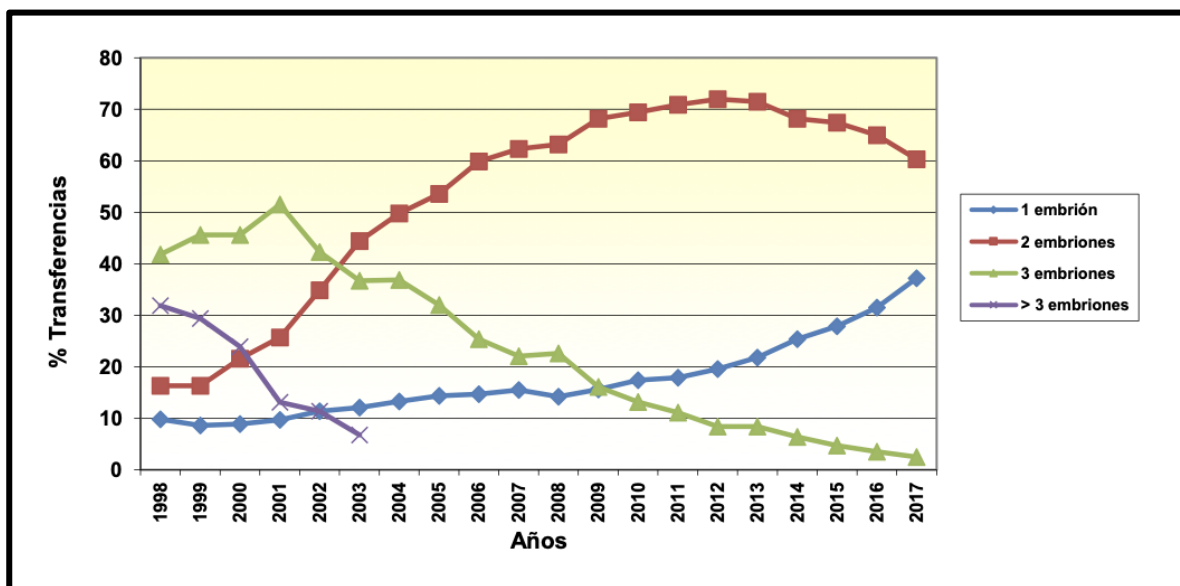


Figura 5.- Evolución de la transferencia embrionaria de ovocitos propios frescos 1998-2017⁷⁶

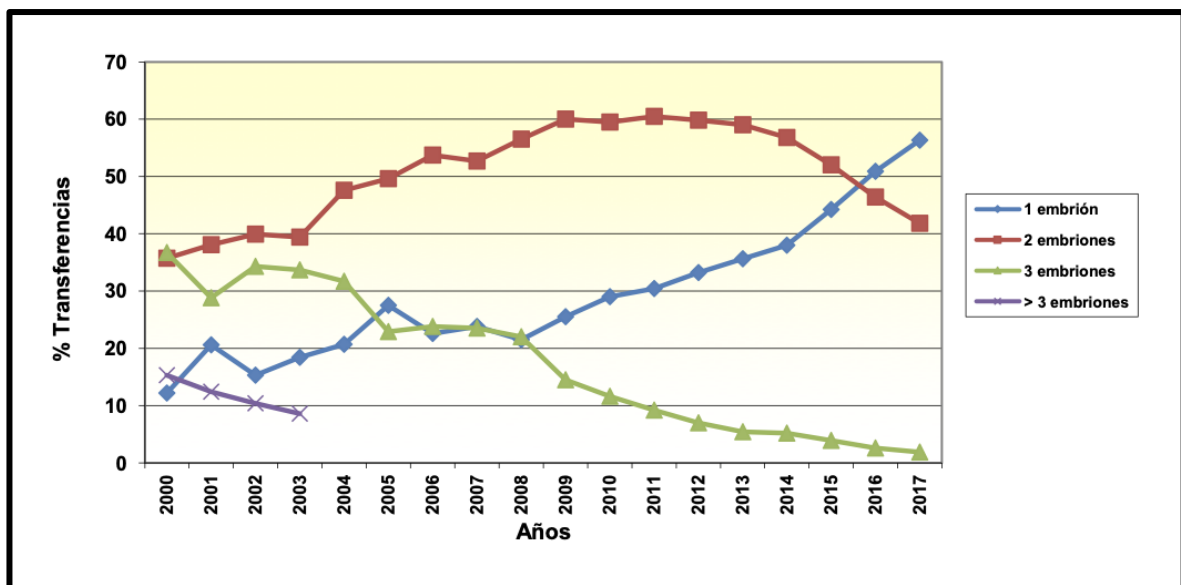


Figura 6.- Evolución de la transferencia embrionaria de ovocitos congelados 2000-2017⁷⁶

Como podemos observar, la tendencia en los últimos años va dirigida a la transferencia de un solo embrión. En el año 2000 solamente en un 8.9% de los ciclos se transfirió un único embrión, mientras que en el año 2017 esta cifra alcanzó el 37.2%. Sin embargo, todavía existe un importante margen de mejora en este punto.⁷⁶ La transferencia de un embrión único se ha convertido en la principal herramienta para disminuir la incidencia de la gestación múltiple en el contexto de la paciente sometida a TRA. Sin embargo, su implantación no es homogénea en todos los centros ni en todos los países de nuestro entorno.

Múltiples autores han estudiado el impacto de la transferencia de un embrión único en la tasa de éxito de los ciclos de FIV y en los resultados gestacionales concluyendo que al transferir un único embrión se disminuye la tasa de recién nacido vivo en un 10-15% pero con una reducción del 47% en la tasa de gestación múltiple y por tanto con una disminución significativa de la morbilidad.^{77,78}

Sin embargo, las gestaciones múltiples en el contexto de TRA no solo derivan de tratamientos realizados con FIV-ICSI, sino que la inseminación artificial (IA) también puede ser responsable de gestaciones multifetales. Según los datos del Registro Nacional de la SEF de 2017, del total de gestaciones conseguidas tras tratamientos con IA conyugal (IAC) o con semen de donante (IAD), un 9.8% fueron partos gemelares y un 0.2% partos triples.⁷⁶

A nivel europeo, un estudio publicado en 2016 con datos de más de cinco millones de gestaciones múltiples en un total de 29 países concluyó que en el año 2010 la tasa media de embarazo gemelar en Europa fue de 16.8 nacimientos gemelares por cada 1000 partos existiendo variaciones significativas entre países. Respecto al año 2004, la tasa de gestación gemelar sufrió un incremento medio del 12.5%. La mayor tasa de gestación gemelar le correspondía a Chipre con 25.1 partos gemelares por cada 1000. España se encontraba dentro de los países con mayores tasas de gestación gemelar con 20.6 partos gemelares por cada 1000 partos (Figura 7).⁷⁹

Sin embargo, la tasa de gestación triple en Europa en el año 2010 fue muy inferior, de 0.3 por cada 1000 partos, siendo similar entre los diferentes países de Europa.⁷⁹

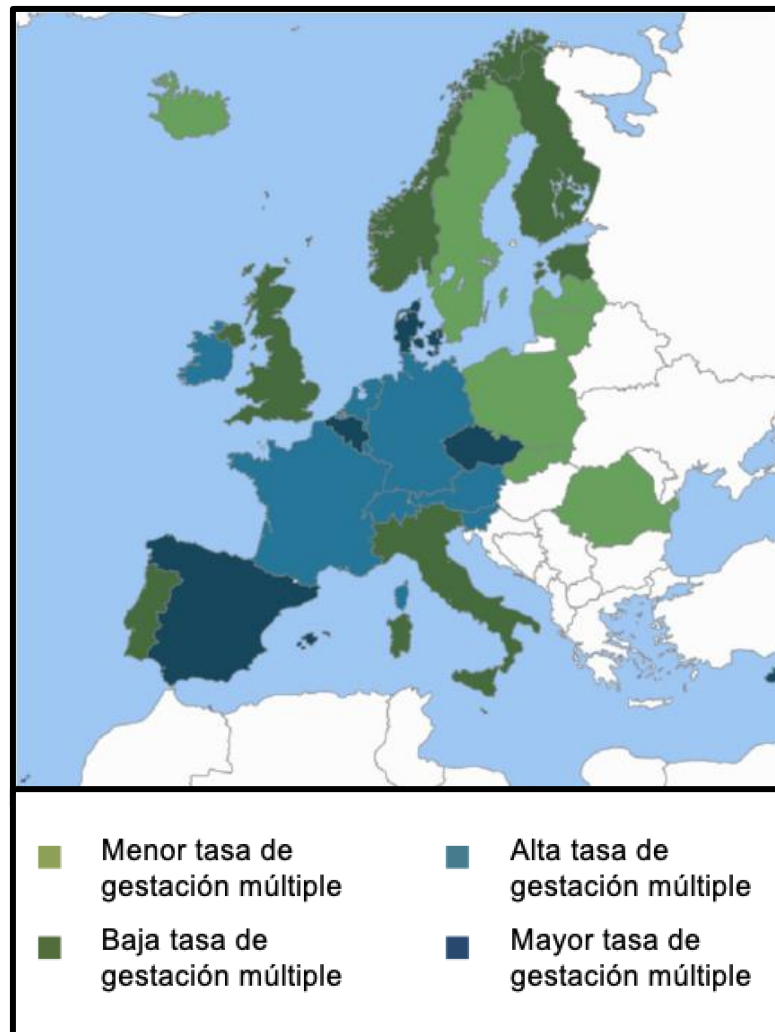


Figura 7.- Tasa de gestación múltiple en Europa. Año 2010⁷⁹

1.2.2. RIESGOS MATERNOS Y PERINATALES DE LAS GESTACIONES GEMELARES

Las gestaciones múltiples están expuestas a mayores tasas de complicaciones tanto maternas como perinatales.⁸⁰⁻¹²¹

1.2.2.1. Complicaciones gestacionales

En cuanto a los riesgos gestacionales, el riesgo de aborto espontáneo es superior en gestaciones gemelares que en únicas. Joo et al.,⁸⁰ en un estudio publicado en 2012, observaron que la tasa de aborto espontáneo en gestaciones únicas fue del 0.9% respecto al 7.3% en gestaciones múltiples. Además, las gestaciones monocoriales parecen ser las que presentan un mayor riesgo.

Asimismo, múltiples estudios han observado que las gestaciones múltiples conseguidas a través de TRA presentan un riesgo incrementado de aborto respecto a las gestaciones espontáneas.^{81,82}

Por otra parte, la tasa de malformaciones congénitas es significativamente superior en las gestaciones multifetales respecto a las gestaciones únicas. Un estudio publicado en 2008 comparó la prevalencia de malformaciones congénitas en más de 2 300 gestaciones gemelares respecto a más de 147 000 gestaciones únicas concluyendo que la prevalencia de todo tipo de anomalías mayores exceptuando las anomalías cromosómicas era superior en gestaciones gemelares. Además, la prevalencia de anomalías congénitas en gestaciones monocoriales fue aproximadamente del doble que en gestaciones bicoriales (633.6 por 10000 vs 343.7 por cada 10000; RR: 1.8; IC 95%: 1.3-2.5).⁸³

De igual manera, existen múltiples estudios que afirman que existe una mayor incidencia de malformaciones congénitas en gestaciones gemelares obtenidas tras TRA respecto a gestaciones espontáneas.⁸⁴

Sin embargo, como hemos comentado ampliamente en el primer apartado, la complicación gestacional más relevante de las gestaciones gemelares, por ser responsable de gran parte de la morbimortalidad derivada de las mismas, es la prematuridad, que afecta aproximadamente al 50% de este tipo de embarazos.⁵

1.2.2.2. Complicaciones maternas

La sobrecarga fisiológica que supone el embarazo y la posibilidad de que acontezcan complicaciones graves en el curso gestacional son por lo general mucho mayores en el caso de los embarazos múltiples. Ya en el primer trimestre, las mujeres con gestaciones gemelares suelen padecer náuseas y vómitos de manera más frecuente e intensa que aquellas con embarazos únicos. Esto parece ser debido a las concentraciones séricas más elevadas de la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG) en este tipo de gestaciones.⁸⁵

En cuanto a los cambios hemodinámicos, la expansión del volumen sanguíneo es mayor que en gestaciones únicas, incrementándose a lo largo del embarazo un 50-60%, respecto al 40-50% correspondiente a las gestaciones únicas.⁸⁶ Además, la masa eritrocitaria también sufre un aumento, pero proporcionalmente menor en el caso de los embarazos gemelares, condicionando un incremento del riesgo de anemia por hemodilución en este tipo de pacientes.⁸⁷

La hipervolemia, junto con una menor resistencia vascular, ejerce un importante efecto sobre la función cardíaca. Diferentes estudios han tratado de evaluar los cambios en la función cardíaca en mujeres con gestación gemelar observando que el gasto cardíaco sufre un incremento a lo largo de la gestación un 20% superior que en gestaciones únicas. Estos estudios parecen coincidir en que el incremento del gasto cardíaco proviene fundamentalmente de un mayor volumen sistólico y en grado mucho menor, de un aumento de la frecuencia cardíaca.^{88,89}

Por otra parte, el volumen uterino es sustancialmente mayor en este tipo de embarazos pudiendo provocar sintomatología compresiva de las vísceras abdominales y torácicas a medida que avanza la gestación. Es especialmente frecuente la uropatía obstructiva en estas pacientes como consecuencia de la compresión generada por el útero en crecimiento sobre las vías urinarias. Sin embargo, esto puede conllevar en casos graves, alteraciones de la función renal en la gestante. Las infecciones del tracto urinario también parecen ser más frecuentes.⁹⁰

En cuanto a la patología médica materna derivada de estos cambios fisiológicos, las gestaciones gemelares se han asociado con un incremento del riesgo de enfermedad hipertensiva del embarazo, diabetes gestacional, polihidramnios, tromboembolismo, infecciones del tracto urinario, anemia y hemorragia.⁹¹

Las gestaciones gemelares tanto monocoriales como bicoriales presentan un incremento significativo del riesgo de sufrir una preeclampsia. Un estudio reciente evaluó la incidencia de preeclampsia en gestaciones únicas, gemelares monocoriales y bicoriales siendo del 2.3% (2 162/93 297), 6% (26/430) y 8.1% (145/1 789) respectivamente. El riesgo relativo comparado con gestaciones únicas para preeclampsia fue de 3.5 para gestaciones bicoriales y de 2.6 para monocoriales.⁹²

La frecuencia de hemorragia tanto anteparto como postparto está incrementada en los embarazos gemelares. Las alteraciones placentarias como la inserción velamentosa del cordón tienen una frecuencia 6-9 veces mayor que en embarazos únicos. También es más frecuente la vasa previa y el desprendimiento de placenta o abruptio puede estar favorecido por la sobredistensión uterina o la descompresión brusca tras la ruptura de membranas del primer gemelo. La hemorragia postparto también es más frecuente por la sobredistensión uterina y la mayor dificultad para conseguir una buena involución uterina, y por la mayor frecuencia de cesárea que contribuyen a la mayor pérdida sanguínea.^{93,94}

En cuanto a la incidencia de diabetes gestacional, también parece estar incrementada en las pacientes con gestaciones gemelares, aunque fundamentalmente este incremento responde a un aumento de diabetes gestacionales controladas exclusivamente con dieta.⁹⁵ Asimismo, la diabetes gestacional en embarazos gemelares ha sido asociada a peores resultados obstétricos y perinatales, generando un incremento significativo respecto a embarazo únicos de recién nacidos con un peso al nacimiento por encima del percentil 90, un aumento del riesgo de cesárea, de distress respiratorio fetal, hipoglucemia neonatal e ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) neonatal.⁹⁶

Finalmente, existen estudios que estiman que la mortalidad materna se ve incrementada entre 4 y 10 veces respecto a gestaciones únicas.⁹⁷ Un análisis secundario de los datos extraídos de la Encuesta Internacional de la Organización Mundial de la Salud sobre salud materna y neonatal (WHOMCS) realizada en 29 países concluyó que el riesgo de padecer condiciones potencialmente amenazantes para la vida, patología materna severa y muerte materna era 2.14 (IC 95%: 1.99-2.30), 3.19 (IC 95%: 2.58-3.94) y 3.97 (IC 95%: 2.47-6.38) veces superior en gestaciones gemelares, respecto a gestaciones únicas respectivamente.⁹⁸

1.2.2.3. Complicaciones perinatales

Múltiples estudios evalúan los resultados perinatales de este tipo de gestaciones. Un análisis reciente de los datos de la Encuesta Internacional de la WHOMCS evaluó la incidencia de resultados perinatales adversos en gestaciones gemelares. Los resultados concluyeron que las gestaciones gemelares se asociaban a mayores tasas de prematuridad (37.1%), puntuaciones en el test de Apgar inferiores a 7 a los 5 minutos (7.8% y 10.1% para el primer y segundo gemelo respectivamente) y muerte fetal intrauterina (3.6% y 5.7% respectivamente). De igual manera, la tasa de admisión a la UCI fue superior en gemelos, especialmente para el segundo gemelo (26.3% y 29.3% respectivamente).⁹⁹

Sin embargo, como hemos comentado previamente, la principal complicación neonatal a la que se ven expuestas las gestaciones múltiples es la prematuridad. A medida que aumenta el número de fetos, se incrementa proporcionalmente la incidencia de esta complicación gestacional de tal manera que acontece en el 68-100% de los trillizos (siendo 10.7 veces mayor que en gestaciones únicas), y en el 93-100% de los cuatrillizos. La edad media al nacimiento en las gestaciones triples se encuentra entre las 32 y 35 semanas y entre las 29 y 33 semanas en las cuádruples. La prematuridad está además asociada a un aumento del riesgo de síndrome de distress respiratorio, hemorragia intracraneal, parálisis cerebral, ceguera, bajo peso al nacer y mayor mortalidad perinatal.^{58-61,100}

1.2.2.4. Complicaciones específicas de las gestaciones monocoriales

Existen una serie de complicaciones específicamente relacionadas con las gestaciones gemelares monocoriales que se producen como consecuencia de la existencia de anastomosis vasculares placentarias en este tipo de embarazos.

El manejo óptimo de las gestaciones gemelares monocoriales se basa en dos aspectos fundamentales: la clasificación temprana de la corionicidad y el seguimiento estricto. La corionicidad debe determinarse antes de la semana 15 de embarazo, momento en el cual los signos ecográficos (signo T o unión directa de las dos membranas amnióticas sin interposición del corion) tienen una sensibilidad y especificidad cercana al 100%.^{101,102}

Las anastomosis arterioarteriales (AA) son las más comunes y se identifican en la superficie coriónica de la placenta hasta en el 75% de las placentas gemelares monocoriónicas. Las anastomosis venovenosas (VV) y arteriovenosas (AV) pueden observarse en el 50% de las gestaciones monocoriales.¹⁰³ El hecho de que estas anastomosis vasculares puedan llegar a ser responsables de alguna alteración en alguno de los gemelos dependerá del grado de desequilibrio hemodinámico que puedan generar. Derivado de este tipo de anastomosis podrían producirse patologías específicas como el síndrome de transfusión feto-fetal (STFF), la secuencia policitemia-anemia (TAPS), la secuencia TRAP y el retraso de crecimiento selectivo de uno de los gemelos (CIRs).

- Síndrome de transfusión feto-fetal (STFF)

El STFF afecta a un 10-15% de todos los embarazos monocoriales.¹⁰⁴ La fisiopatología de este síndrome se basa en la presencia de flujo discordante a través de las anastomosis AV y VA.¹⁰⁵ En la mayoría de los casos hay una predominancia en el número y/o diámetro de las anastomosis AV que van del donante hacia el receptor.¹⁰⁶ Es muy probable que dicho flujo desequilibrado asociado a otros factores como la discordancia de peso fetal, el crecimiento de la placenta, las inserciones de los cordones o las malformaciones fetales sean el factor desencadenante para la presencia de este síndrome en casos individuales.

El STFF genera cambios en la diuresis fetal que se reflejan en diferencias en la columna máxima de líquido amniótico (CMLA) y en el tamaño de las vejigas. En las Tablas 4 y 5 se muestran los criterios diagnósticos y los estadios de severidad del STFF.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

Tabla 4.- Criterios diagnósticos del STFF

Criterios diagnósticos
Embarazo gemelar monocorial
Polihidramnios en el receptor con una CMLA ≥ 8 cm
Oligohidramnios en el donante con una CMLA < 2 cm
Vejigas fetales discordantes: distendida en el receptor y colapsada o no identificable en el donante

Tabla 5.- Estadios de severidad del STFF

Estadios de severidad
I La vejiga del donante visible durante toda la exploración
II La vejiga del donante ya no es visible
III Doppler clínicamente anormal en cualquiera de los 2 gemelos: <ul style="list-style-type: none"> - Arteria umbilical con flujo diastólico ausente o reverso (en general en el donante) - Ductus venoso con flujo ausente-reverso en la contracción atrial o vena umbilical con flujo pulsátil (en general en el receptor)
IV Hidrops de cualquiera de los dos fetos
V Muerte intrauterina de uno o ambos gemelos

La edad gestacional media al diagnóstico son 20 semanas y la mortalidad perinatal sin tratamiento alcanza el 90%.¹¹⁰ Por este motivo, las guías actuales recomiendan un seguimiento estrecho cada dos semanas de las gestaciones monocoriales biamnióticas con el objetivo de detectar precozmente el STFF.^{111,112}

El tratamiento de elección independientemente del estadio es la coagulación láser de las comunicaciones vasculares, con lo que se consigue una supervivencia global del 80-90% para al menos uno de los dos fetos y superior al 60% para ambos. El riesgo de secuelas neurológicas para el feto superviviente es inferior al 5-10%.¹¹³

Otra opción terapéutica propuesta para el tratamiento del STFF en casos de afectación muy severa o cuando no existe posibilidad de realizar la terapia láser, es el feticidio selectivo mediante oclusión o ablación láser del cordón umbilical causando la muerte del feto en situación más crítica e interrumpiendo la comunicación entre ambos fetos. La tasa de supervivencia del feto no afecto es de alrededor del 80-90%.^{114,115} Otra opción terapéutica a tener en cuenta si no puede realizarse tratamiento con láser es la realización de amniodrenajes seriados con el objetivo de reducir el polihidramnios y en consecuencia el riesgo de amenaza de parto prematuro, prologando así la gestación. La principal limitación de esta técnica es el alto riesgo de secuelas neurológicas, que se estima superior al 20-25%.^{116,117}

- **Secuencia anemia-policitemia (TAPS)**

Esta complicación específica de las gestaciones monocoriales es una forma de transfusión fetofetal crónica que se caracteriza por amplias diferencias en las cifras de hemoglobina entre el gemelo donante y el receptor sin que existan diferencias en las columnas máximas de líquido amniótico como ocurre en el STFF.¹¹⁸

Afecta al 3-5% de los embarazos monocoriales, presentándose generalmente como una complicación del tercer trimestre de embarazo, aunque también puede producirse de manera yatrógena en un 13% de las gestaciones sometidas a terapia con fotocoagulación láser.¹¹⁹

El diagnóstico prenatal de esta patología se basará en las diferencias en los picos de velocidad sistólica de la arteria cerebral media (ACM), aunque muchos de los casos de TAPS se diagnostican postnatalmente ante la discordancia severa de los valores de hemoglobina y reticulocitos.¹¹⁸

- **Secuencia de perfusión arterial inversa en gemelos (TRAP)**

Esta complicación gestacional también se conoce como gemelo acardíaco y es un trastorno de rara aparición. Afecta a uno de cada 35.000 nacimientos y al 1% de los gemelos monocoriales.¹²⁰ Generalmente existe un feto donante de características normales pero con signos de insuficiencia cardíaca y un gemelo receptor sin corazón (acardio).

La fisiopatología de este cuadro aún no está completamente aclarada. El gemelo acardíaco, que es el receptor, recibe sangre del gemelo normal, que actúa como bomba, retornando posteriormente la sangre al gemelo normal. La perfusión de los tejidos del gemelo acardíaco tiene lugar por la presencia de comunicaciones venosas y arterio-arteriales a través de la placenta hasta el sistema circulatorio del gemelo normal.¹²⁰

La vascularización anómala de la placenta, con presencia de comunicaciones AA y VV hace que se derive sangre desde el gemelo normal hacia el gemelo acardíaco, llevando una circulación reversa y generando como consecuencia una alteración en el desarrollo cardíaco.¹²¹

En el gemelo bomba, la sangre usada desoxigenada y pobre en nutrientes transcurre desde el corazón hasta la placenta a través de las arterias umbilicales. Una anastomosis artero-arterial en la placenta impulsa esta sangre escasamente saturada en dirección retrógrada a través de las arterias umbilicales del feto acárdico, en cuyo cuerpo ingresa a través de las arterias hipogástricas dirigiéndose a la porción inferior del cuerpo, lo que posibilita cierto crecimiento y desarrollo.¹²¹

La sangre ahora desoxigenada por completo continúa su flujo retrógrado a través del hemicuerpo superior y la cabeza que se desarrolla en forma deficiente, y después retorna a la placenta a través de la vena umbilical. Una anastomosis placentaria veno-venosa completa la circulación hacia el gemelo bomba.¹²¹

Este mismo efecto explica por qué un feto es completamente normal, sin embargo, en un momento dado puede presentar insuficiencia cardíaca congestiva, polihidramnios e hidrops. Por otro lado, también el feto sano puede presentar retardo de crecimiento intrauterino, el cual es explicado por la doble circulación que presenta y las anastomosis vena-vena que reducen el nivel de oxígeno en el gemelo bomba, causándole hipoxia crónica.

El otro feto presenta múltiples anomalías, principalmente en el segmento superior del cuerpo. La cabeza suele estar ausente y en los casos en los que se desarrolla puede presentarse holoprosencefalia u otras malformaciones cerebrales severas. El corazón, los pulmones y las vísceras pueden estar ausentes, hipoplásicos o con malformaciones severas y las extremidades superiores ausentes o subdesarrolladas.^{121,122}

- **Retraso del crecimiento intrauterino selectivo (CIRs)**

Se define como la presencia de retraso de crecimiento en uno de los gemelos en una gestación monocorial en la que no existen signos de transfusión feto-fetal. Se genera por un reparto asimétrico de la superficie placentaria en el que uno de los fetos dispone de una proporción de territorio placentario muy inferior al otro. Los riesgos principales de esta complicación son la muerte de uno de los gemelos (generalmente el feto con retraso de crecimiento) y las secuelas neurológicas que son más frecuentes en el feto con peso adecuado para la edad gestacional.¹²³ Esta complicación afecta al 15% de los embarazos monocoriales.¹²⁴

En primer lugar, es importante tener en cuenta que el diagnóstico de CIR selectivo requiere descartar la presencia de STFF. Los criterios diagnósticos de CIRs son los siguientes:

- Peso fetal estimado (PFE) por ecografía menor al percentil (p) 3.
- En los casos con PFE mayor al $p3$ se considerará CIR selectivo la presencia de dos de los siguientes tres criterios:
 - o PFE del feto CIR inferior al $p10$ o perímetro abdominal por debajo del $p10$.
 - o Diferencia del PFE o perímetro abdominal por ecografía superior al 25% en base al PFE o perímetro abdominal del gemelo mayor.
 - o IP de la arteria umbilical del feto pequeño mayor del $p95$.

El CIR selectivo se clasifica en tres subgrupos basados en la onda de flujo de la arteria umbilical del feto CIR presentando cada uno de ellos diferentes grados de gravedad y requiriendo diferentes controles y pautas de finalización.¹²⁴

1.2.3. CONTROL Y SEGUIMIENTO DE LA GESTACIÓN GEMELAR

1.2.3.1. Gestación de alto riesgo obstétrico

El control gestacional de un embarazo de bajo riesgo en nuestra área sanitaria es llevado a cabo en consultas obstétricas situadas en centros de especialidades médicas. Sin embargo, las gestaciones gemelares son consideradas gestaciones de alto riesgo y requieren un manejo y control especiales debido a la mayor incidencia de complicaciones tanto gestacionales como en el momento del parto. Por este motivo, desde el diagnóstico de una gestación gemelar, las pacientes son derivadas a la Unidad de Medicina Materno-Fetal de nuestro centro para el control y seguimiento por parte de especialistas formados en el manejo de este tipo de gestaciones.

1.2.3.2. Seguimiento de la gestación gemelar

La periodicidad de las visitas en el control de las gestaciones gemelares dependerá de la corionicidad de las mismas. La guía NICE publicada en el 2011 sobre el manejo de las gestaciones múltiples propone el siguiente plan de seguimiento:¹²⁵

- Las gestaciones gemelares bicoriales deberían ser controladas con al menos 8 visitas prenatales. Deberían realizarse visitas con control ecográfico en la semana 11-13+6 y posteriormente a las 20, 24, 28, 32 y 36 semanas de gestación. También deberían realizarse al menos otros dos controles clínicos sin ecografía en la semana 16 y 34. En cada visita se lleva a cabo un seguimiento clínico y se realiza de forma rutinaria ecografía con biometría fetal y medición de la longitud cervical.
- Las gestaciones gemelares monocoriales requieren un control más estricto con el objetivo de detectar precozmente complicaciones específicas de este tipo de embarazos en caso de que ocurran, por lo que recomiendan al menos 9 visitas durante la gestación. Por este motivo, los controles clínicos y ecográficos se llevarán a cabo de manera bisemanal (semana 12, 16,18, 20, 22, 24, 28, 32 y 34).

1.2.3.3. Finalización de la gestación y atención al parto

Según la guía de práctica clínica de nuestra Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la finalización de las gestaciones gemelares se llevará a cabo de manera electiva y más precozmente que en gestaciones únicas, en torno a las 37-39 semanas de embarazo.¹²⁶

Existen estudios que afirman que el riesgo de muerte perinatal en embarazos gemelares se va incrementando a partir de las 38 semanas.¹²⁷ Por ello, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda la finalización electiva de los embarazos bicoriales a las 38 semanas, los monocoriales-biamnióticos entre las semanas 34-38 y los monoamnióticos entre las 32-34 semanas de embarazo.¹¹⁵

Al tratarse de un parto de riesgo elevado, se recomienda que el equipo médico presente en el momento del parto incluya dos obstetras, una o dos matronas, un anestesiólogo, uno o dos neonatólogos y dos auxiliares de enfermería.¹²⁶ En cuanto a la atención del parto, la vía de parto quedará determinada, aparte de por los condicionantes inherentes a cualquier gestación, por la experiencia del equipo obstétrico, el número de fetos, la presencia de gemelos unidos, por el diagnóstico de gestación monoamniótica y también por la presentación de ambos fetos y la edad gestacional.¹²⁶ La gestación monoamniótica es una indicación de cesárea electiva ya que, la ausencia de separación amniótica, conlleva una alta probabilidad de entrecruzamiento de ambos cordones umbilicales.¹²⁸

De este modo, la vía de parto recomendada en función de la presentación fetal es la siguiente:

- Si ambos gemelos están en cefálica el parto se realizará vía vaginal.¹²⁹
- Si el primer gemelo está en cefálica y el segundo en otra presentación, la vía de parto dependerá de la edad gestacional y el PFE.
 - o Si la edad gestacional es < 32 semanas o el PFE <1500 gramos se indicará una cesárea.
 - o Si la edad gestacional es \geq 32 semanas y el PFE \geq 1500 gramos el parto podrá llevarse a cabo vía vaginal. Un ensayo clínico reciente que comparó la morbilidad neonatal y la muerte perinatal en fetos nacidos mediante cesárea electiva o mediante parto vaginal entre las semanas 32 y 38, concluyó que no existían diferencias entre ambas vías de parto.¹³⁰

No existe una opinión unánime sobre la conducta a seguir en estos casos, pero en general la mayoría de los autores consideran que parece razonable afrontar el parto del primer gemelo vía vaginal y realizar el parto del segundo gemelo mediante un parto de nalgas por vía vaginal, una gran extracción o realizando una versión interna y una gran extracción si la presentación fetal lo requiere. En cualquier caso, esta indicación depende en gran medida del entrenamiento del equipo médico en la asistencia del parto de nalgas y/o la versión podálica interna, ya que, ante la falta de experiencia del obstetra, la opción más razonable será la realización de una cesárea electiva. De hecho, existen varios autores que coinciden en el hecho de que la mayor morbimortalidad se produce en los casos en los que el parto del segundo gemelo se realiza mediante una cesárea tras un parto vaginal del primer gemelo.^{131,132}

- Si el primer gemelo se encuentra en presentación no cefálica, es indicación de cesárea.

También será indicación de cesárea aquella gestación con 3 o más fetos o cuando el segundo gemelo tenga un PFE >30% del primer feto, especialmente en casos de presentación no cefálica del segundo feto, aunque esta indicación dependerá del criterio del equipo obstétrico.¹²⁶

En cuanto al intervalo entre ambos gemelos, son múltiples los estudios que han tratado de evaluar el impacto del tiempo entre el nacimiento de ambos gemelos en el resultado neonatal obteniéndose resultados contradictorios. Algunos estudios sugieren que el intervalo entre gemelos debería ser lo más corto posible y que el segundo gemelo debería nacer en menos de 15-30 minutos tras el parto del primer gemelo.^{128,133} Sin embargo, estudios anteriores concluyeron que en caso de partos no complicados sin alteraciones en la monitorización fetal del segundo gemelo, no es necesario establecer un intervalo máximo para el nacimiento del segundo gemelo.^{135,136}

Un estudio publicado recientemente por nuestro centro concluyó que un intervalo entre gemelos de 10 minutos o superior se asociaba a menores puntuaciones en el test de Apgar al minuto y a los cinco minutos y una mayor frecuencia de pH umbilical inferior a 7.15 unidades en el segundo gemelo.¹³⁷

Existen múltiples trabajos que extraen conclusiones similares, promoviendo por tanto, el manejo activo del segundo gemelo tras el parto del primer gemelo mediante el entrenamiento del obstetra en maniobras de gran extracción o versión podálica interna.^{133,138-139}

1.3. PREDICCIÓN Y TRATAMIENTO DEL PARTO PREMATURO

1.3.1. ESTRATEGIAS DE PREDICCIÓN DE PARTO PREMATURO

La detección precoz de pacientes en riesgo de parto prematuro ha sido y continúa siendo un motivo de preocupación para el obstetra debido a su elevada incidencia y a sus implicaciones sobre la morbilidad perinatal. Por este motivo, a lo largo de los años se han tratado de desarrollar herramientas que permitan la detección precoz de aquellas pacientes en riesgo de sufrir un parto prematuro.

Dentro de las posibilidades de detección precoz de pacientes en riesgo, se encuentran la identificación temprana de la sintomatología de la amenaza de parto prematuro, la evaluación clínica y ecográfica del cuello uterino y métodos bioquímicos como la detección de fibronectina fetal (FNF) o la alfa microglobulina-1 placentaria (PAMG-1).

1.3.1.1. Detección precoz de la clínica de parto prematuro

En ocasiones la diferenciación entre el verdadero parto prematuro y el falso trabajo de parto no es sencilla. Esto es así debido a que la sintomatología inicial puede ser confusa y referirse como molestias abdominales de tipo menstrual, dolor lumbar continuo, contracciones uterinas dolorosas pudiendo ir acompañadas en algunos casos de hemorragia genital.⁵³⁻⁵⁵

La correcta diferenciación entre una amenaza real de parto prematuro y un falso trabajo de parto permitirá evitar ingresos, tratamientos innecesarios y reducir por tanto los costes derivados de dichos ingresos. A la hora de detectar una amenaza real de parto prematuro es fundamental realizar una entrevista clínica que interroge a la paciente sobre sus antecedentes médicos y obstétricos y llevar a cabo una correcta datación de la gestación. En la anamnesis dirigida es necesario interrogar a la paciente sobre la existencia de dinámica uterina, la duración y la intensidad de la misma, así como si dichas contracciones son dolorosas o no. De igual manera, es fundamental conocer si la paciente presenta sangrado vaginal o pérdida de líquido amniótico.¹⁴⁰

Por otra parte, es necesario realizar una exploración física que deberá ir dirigida a descartar otro posible foco del dolor y de la dinámica uterina como la fiebre, el peritonismo y la puñopercusión. Se debe incluir una palpación abdominal para determinar la estática fetal mediante las maniobras de Leopold, la altura del fondo uterino así como para determinar la existencia de un tono uterino aumentado. También es recomendable la colocación de un espéculo para visualizar si el cérvix se encuentra cerrado o presenta dilatación cervical, valorar si las membranas se encuentran o no expuestas o si existe sangrado o ruptura de membranas.¹⁴⁰

Finalmente, el tacto vaginal nos permitirá evaluar el grado de modificación cervical mediante el test de Bishop. El sistema de puntuación de Bishop está basado en el examen digital mediante el cual se obtiene una puntuación de entre 0 y 13 puntos, existiendo mayor modificación cervical a mayor puntuación en el test. En la Tabla 6 se muestran las variables incluidas en el test de Bishop (dilatación cervical, borramiento, posición y consistencia).¹⁴¹

Tabla 6.- Test de Bishop ¹⁴¹

	0	1	2	3
Dilatación	0	1-2 cm	3-4 cm	5-6 cm
Borramiento	0-30%	40-50%	60-70%	≥80%
Posición	Posterior	Media	Anterior	
Consistencia	Dura	Media	Blanda	
Altura de la presentación	-3	-2	-1/0	1/2

Por otra parte, la importancia de sufrir una amenaza de parto prematuro no radica exclusivamente en conseguir diferir el parto y alcanzar el término de la gestación. Hay estudios recientes que concluyen que los episodios de amenaza de parto prematuro pueden tener importantes consecuencias.

Un estudio publicado por Orós et al.¹⁴² relacionaron el antecedente de al menos un episodio de amenaza de parto prematuro a lo largo de la gestación con un incremento del riesgo de sufrir una alteración en el desarrollo cognitivo a los 2 años de edad, incluso en pacientes que finalmente dan a luz a término.

Sin embargo, Romero et al.¹⁴³ consideran que otros factores como la inflamación intraamniótica podrían encontrarse detrás de los episodios de amenaza de parto prematuro y podrían ser responsables, al menos en parte, de las alteraciones en el neurodesarrollo de estos recién nacidos.

1.3.1.2. Test bioquímicos

Los marcadores bioquímicos se utilizan en combinación con datos clínicos y ecográficos para mejorar la predicción del riesgo de prematuridad en gestantes con síntomas de parto prematuro y membranas íntegras. Su utilización podría ayudar a la toma de decisiones del obstetra sobre la necesidad de ingreso y tratamiento de pacientes con síntomas de parto prematuro. En los últimos años, múltiples test bioquímicos han sido propuestos para la predicción del riesgo de prematuridad, pero los que han demostrado una mayor consistencia son la FNF, la PAMG-1 y la Proteína de Fijación del Factor de Crecimiento similar a la insulina (IGFBP-1).

- **Fibronectina fetal (FNF)**

La FNF es una glicoproteína de la matriz extracelular que se produce en 20 formas moleculares diferentes y por tipos celulares diversos, entre ellos, hepatocitos, fibroblastos, células endoteliales y amnios fetal. Esta molécula, que está presente en grandes concentraciones en la sangre de la madre y en el líquido amniótico, interviene en la adherencia intercelular, y en la implantación placentaria a la decidua.¹⁴⁴

En condiciones normales, la FNF se encuentra en niveles muy bajos en las secreciones cervicovaginales de la gestante pretérmino. En cambio, esta proteína se detecta en condiciones normales al término de la gestación y al parecer refleja la remodelación del estroma cervical antes del parto.

Por ello, su detección antes de la ruptura prematura de membranas en gestantes pretérmino constituye un posible marcador de un corto intervalo hasta el parto tanto en gestaciones únicas como gemelares.^{144,145}

La toma de la muestra se realiza mediante una exploración vaginal con especuloscopia y recogida con una torunda de las secreciones cervicovaginales del fondo de saco vaginal posterior. Esta proteína puede ser determinada de forma cualitativa o cuantitativa.

En la determinación cualitativa, el test tendrá un resultado positivo cuando supere el umbral de 50 ng/mL. Sin embargo, el VPP de esta determinación es bajo, inferior al 20%, limitando su utilidad. En la determinación cuantitativa, niveles superiores o iguales a 50 ng/mL a partir de las 22 semanas de gestación se han asociado a mayor riesgo de sufrir un parto prematuro espontáneo.^{146,147} Asimismo, concentraciones crecientes de FNF han sido asociadas con un mayor incremento del riesgo.

En la Tabla 7 se muestra el riesgo relativo de parto prematuro en diferentes edades gestacionales de acuerdo a la concentración de FNF.¹⁴⁸

Tabla 7.- Riesgo relativo (RR) de parto prematuro en función de la concentración de fibronectina fetal¹⁴⁸

FNF cuantitativa (ng/mL)	Parto prematuro espontáneo		
	< 30 semanas	< 34 semanas	< 37 semanas
Menor de 10	1	1	1
10-49	3.2 (1.3-8.0)	4.0 (2.5-6.4)	2.5 (1.8-3.4)
50-199	4.9 (1.8-13.3)	5.5 (3.3-9.1)	3.3 (2.3-4.7)
200-499	22.7 (10.4-49.5)	10.1 (6.2-16.6)	5.7 (4.0-8.0)
Mayor de 500	37.9 (16.6-86.2)	15.6 (9.2-26.5)	6.3 (4.0-9.9)

FNF: fibronectina fetal.

La detección de FNF también ha sido evaluada en el contexto de modelos predictivos en combinación con variables clínicas y ecográficas. Un metaanálisis evaluó la capacidad de predicción de la FNF en combinación con la medición ecográfica de la LC mostrando un valor predictivo positivo (VPP) del 49.4%, pero superior al 30.2% para diagnóstico únicamente basado en criterios clínicos.¹⁴⁹

Este estudio muestra que la sensibilidad y la razón de probabilidad positiva es superior para predecir parto prematuro en un corto periodo de tiempo (menos de 7 días) y a edades gestacionales más precoces (< 28 semanas), cuando los riesgos neonatales relacionados con la prematuridad son mayores. El valor predictivo negativo (VPN) para parto en los siguientes 7 días a la toma de FNF es superior al 98%. Por tanto, los autores concluyen, que no solo es una estrategia que nos aporte importante información para el manejo agudo de estas pacientes, sino que también permite identificar a las pacientes con un bajo riesgo de prematuridad y evitar intervenciones innecesarias.¹⁴⁹

Sin embargo, un reciente metaanálisis incluyendo seis ensayos clínicos con datos de 546 gestaciones únicas concluyó que la determinación de la FNF en gestaciones únicas con síntomas de parto pretérmino no reduce la tasa de prematuridad ni mejora los resultados perinatales y además se asocia a un incremento de los costes.¹⁵⁰ De igual manera una revisión Cochrane realizada en 2015 concluyó que no existe suficiente evidencia para recomendar su utilización.¹⁵¹

El problema fundamental de la FNF y de los test bioquímicos en general, es el alto porcentaje de falsos positivos. En casos de sangrado vaginal, exploración previa con gel o relaciones sexuales próximas en el tiempo, podemos obtener un resultado falsamente positivo.

- **Alfa microglobulina-1 placentaria (PAMG-1)**

La PAMG-1 es una proteína liberada por el útero hacia la cavidad amniótica durante el embarazo, donde se encuentra en concentraciones muy elevadas. En cambio, su presencia en las secreciones cervicovaginales maternas ha mostrado una fuerte correlación con el riesgo de parto inminente. La recogida se realiza de manera similar a la FNF mediante la toma con torunda de una muestra de las secreciones cervicovaginales maternas.

El resultado positivo de esta prueba indica un alto riesgo de parto en los 7 días posteriores a la prueba. En cambio, un resultado negativo indica un bajo riesgo de parto en los siguientes 7-14 días.^{152,153}

Esta prueba está indicada en mujeres embarazadas con signos y síntomas de parto prematuro, membranas amnióticas intactas y dilatación cervical mínima (3 cm o menos), entre 20⁺⁰ y 36⁺⁶ semanas de embarazo. Como ventaja respecto a la FNF, esta prueba no se ve influenciada por la presencia de infecciones vaginales, orina, semen y trazas de sangre, pero no se debe usar si hay sangrado vaginal abundante. También se puede realizar poco después de un examen vaginal. La prueba tiene un límite de detección de 1 ng/mL y un rango de medición de 1 a 40 000 ng/mL.¹⁵²

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis comparando la capacidad de predicción de los tres principales marcadores bioquímicos de parto prematuro (FNF, PAMG-1 e IGFBP-1) concluyó que, aunque los tres métodos presentaron VPN y razón de verosimilitudes o likelihood ratio (LR) negativa similares, el VPP y la LR positiva para predicción de parto en los 7 días siguientes a la prueba, fueron significativamente superiores para PAMG-1 respecto al resto de marcadores. Por lo tanto, los autores concluyen, coincidiendo con las conclusiones extraídas por la Asociación Europea de Medicina Perinatal, que el test de PAMG-1 es el más preciso para predicción de parto prematuro en mujeres con una LC entre 15 y 30 mm.^{154,155}

- **Proteína de fijación del Factor de Crecimiento similar a la insulina (IGFBP-1)**

Es una proteína generada por las células que revisten el útero. Cuando el parto es inminente pequeñas cantidades de IGFBP-1 son liberadas hacia el cérvix uterino pudiendo detectarse en las secreciones cervicovaginales maternas. Su detección se realiza de forma cuantitativa y cuando el resultado es positivo indica un riesgo de parto inminente. Su uso está indicado en gestantes con signos y síntomas de parto prematuro y bolsa amniótica íntegra de más de 22 semanas de gestación.¹⁵²

El test puede ser utilizado en presencia de infecciones vaginales, medicación vaginal y cuando han existido relaciones sexuales recientes. Sin embargo, el sangrado vaginal activo puede causar un resultado falsamente positivo. El test tiene un límite de detección de 10 ng/mL y un rango de medición de 10 a 8 000 ng/mL.¹⁵²

Su principal utilidad se debe a su elevado valor predictivo negativo, sin embargo, otros test bioquímicos como la detección de PAMG-1 han mostrado unos VPP más elevados, limitando por tanto su uso.¹⁵⁴

1.3.1.3. Medición de la longitud cervical (LC)

La longitud cervical se define como la distancia entre el orificio cervical interno (OCI) y el externo (OCE).

Clásicamente su longitud se estimaba manualmente mediante una exploración digital. Sin embargo, múltiples estudios comparando la precisión para determinar la LC mediante exploración digital o mediante ecografía transvaginal mostraron que la precisión era superior para la medición ecográfica.^{156,157} Por este motivo, a día de hoy es el método de screening que ha demostrado una mayor consistencia a la hora de detectar pacientes en riesgo de prematuridad.

La determinación ecográfica de la LC es una sencilla medición realizada mediante una ecografía transvaginal midiendo la distancia entre el OCE y el OCI (Figura 8).¹²⁶



Figura 8.- *Medición mediante ecografía transvaginal de la longitud cervical*

Además de la mayor precisión que parece aportar la medición ecográfica respecto a la determinación por exploración digital, este abordaje también permite la detección de otros factores de riesgo de prematuridad: la presencia de separación deciduocorial o la presencia de “sludge” o barro amniótico.¹⁵⁸

La medición ecográfica de la LC es una técnica que ha sido ampliamente estudiada en las tres últimas décadas como factor predictor de prematuridad tanto en gestaciones gemelares como en únicas.

En manos de exploradores expertos, el análisis de la LC por medio de una ecografía transvaginal es una técnica segura, altamente reproducible y, según algunos estudios, con una mejor precisión en comparación con el estudio ecográfico de la LC vía transabdominal ya que no se ve afectada por la obesidad materna, la posición del cérvix ni las sombras que pueda generar la presentación fetal.^{57,159,160}

Sin embargo, otros estudios diseñados para comparar si las dos vías de abordaje de la LC son igualmente precisas a la hora de detectar una longitud cervical acortada coinciden en que la medición de la LC realizada vía transvaginal es más precisa y reproducible, pero sin objetivar diferencias significativas en la LC entre ambos abordajes.^{161,162}

Por tanto, dichos autores concluyen que la vía transabdominal podría ser adecuada para determinar la LC y no sería necesario un abordaje vaginal en aquellas pacientes que tengan un cérvix largo por esta vía.^{161,162} Sin embargo, en pacientes con un cérvix inferior a 25 mm mediante la vía transabdominal debería realizarse posteriormente un abordaje vía vaginal para la confirmación de un cérvix corto.^{161,162}

Respecto a la técnica de medición ecográfica de la LC, es una práctica sencilla, pero debe ser realizada en una serie de condiciones concretas^{126, 163,164} que se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8.- Metodología para la medición de la longitud cervical^{126, 163,164}

Metodología para la medición de la LC mediante ecografía transvaginal
Vejiga urinaria vacía
Evitar excesiva presión sobre el cérvix
Identificar el orificio cervical externo (OCE) y el orificio cervical interno (OCI)
Ampliar la imagen hasta que ocupe el 75% de la pantalla
La LC puede medirse en línea recta (uniendo OCE y OCI) o siguiendo la curvatura del canal (sumando diversas líneas rectas)
Realizar al menos 3 mediciones diferentes y anotar la más corta.
La exploración debe durar al menos tres minutos.

La presencia de “funneling” o embudización cervical no parece incrementar más el riesgo de parto prematuro en pacientes con un cérvix corto.¹⁶⁵

- **Asociación de la medición cervical con la predicción de prematuridad**

Son innumerables las publicaciones que han demostrado la relación entre una longitud cervical acortada a lo largo de la gestación y el riesgo de parto prematuro tanto en gestaciones únicas¹⁶⁶⁻¹⁷¹ como en gemelares.¹⁷²⁻¹⁸⁵

Hassan et al.¹⁶⁸ publicaron un estudio retrospectivo con datos de 6 877 gestantes observando que las pacientes que presentaban una longitud cervical igual o inferior a 15 mm en el segundo trimestre presentaban un 50% de riesgo de sufrir un parto prematuro por debajo de la semana 32.

Las mismas conclusiones fueron extraídas de una revisión sistemática realizada por Barros-Silva et al.,¹⁷¹ quienes observaron una relación positiva entre una longitud cervical acortada y el parto prematuro en todos los estudios analizados, aunque concluyen que esta relación es más marcada en gestantes de riesgo y en embarazos múltiples.

De igual manera, existen múltiples publicaciones que avalan la asociación entre parto prematuro y LC acortada en gestaciones gemelares. Un trabajo publicado en 2006 evaluó la LC en 1 163 gestaciones gemelares entre las semanas 22 y 24 de gestación observando que la tasa de parto prematuro antes de la semana 32 fue del 66% en mujeres con una LC inferior a 10 mm; del 24% si la LC era inferior a 20 mm; del 12% si el cérvix era inferior a 25 mm y sólo del 1% si la LC superaba los 40 mm.¹⁷⁸

En una revisión sistemática y metaanálisis publicado con posterioridad, los autores concluyeron que la LC entre las semanas 20 y 24 constituía un elemento satisfactorio de predicción del parto prematuro espontáneo en gestantes asintomáticas. Los autores observaron además que la LC igual o menor a 20 mm era el elemento más preciso para predecir el parto antes de las 34 semanas de gestación con una especificidad del 97% y una razón de verosimilitud o likelihood ratio positiva de 9.¹⁸¹

Sin embargo, cuando se evalúa la asociación entre el cambio en la LC a lo largo del segundo trimestre de la gestación y su asociación con el riesgo de parto prematuro, los resultados son contradictorios.

Moroz et al.¹⁸³ han llevado a cabo recientemente un estudio de cohortes retrospectivo en el que analizaron los datos de 527 gestaciones gemelares concluyendo que el cambio en la LC a lo largo del segundo trimestre se asociaba de manera significativa con parto prematuro. Como consecuencia de sus resultados, afirman que las gestaciones gemelares podrían beneficiarse de mediciones seriadas de la LC a lo largo de la gestación. De hecho, concluyen que un descenso igual o superior a 0.2 centímetros por cada semana de embarazo permite identificar a aquellas pacientes con un riesgo aumentado de sufrir un parto por debajo de la semana 35.

Sin embargo, una revisión sistemática y metaanálisis publicado por Conde-Agudelo et al.¹⁸¹ concluye que el cambio en la medición ecográfica de la LC no es un test útil a la hora de predecir parto prematuro ni en gestaciones gemelares ni en únicas y que una única medición realizada entre la semana 18 y 24 de embarazo parece ser mejor predictor de prematuridad.

Un interesante estudio publicado en el 2016 describió cuatro patrones de modificación de la LC a lo largo de la gestación en embarazos gemelares. El patrón I correspondía a gestantes que mantenían una LC larga y estable al menos hasta la mitad del tercer trimestre (44.4% de las mujeres). El patrón II correspondía a pacientes con una modificación rápida y precoz de la LC con una tasa de acortamiento de al menos 2.3 +/- 1.1 mm por semana (4.1%); el patrón III a pacientes con un acortamiento tardío a partir del final del segundo trimestre (24.7%); y el patrón IV (26.8%) a pacientes con un acortamiento rápido y precoz con una tasa media de 3-4 +/- 2.2 mm por semana y una estabilización posterior (Figura 9).¹⁸⁴

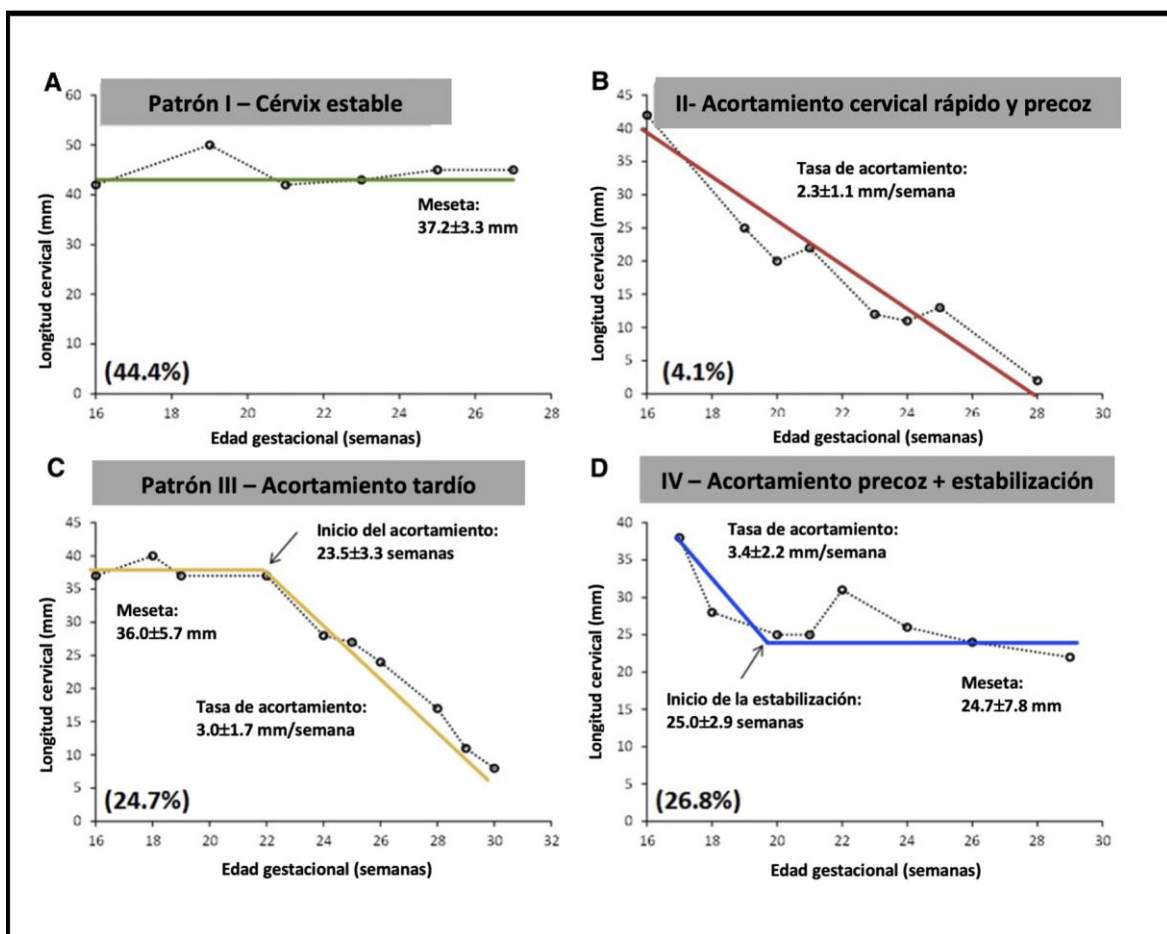


Figura 9.- Patrones de acortamiento cervical en gestaciones gemelares¹⁸⁴

Los autores observaron que las pacientes con patrón II de modificación cervical, es decir, un acortamiento rápido y precoz, tenían 10 veces más riesgo de sufrir un parto prematuro por debajo de la semana 34. Por otra parte, las pacientes con un patrón III de modificación cervical (acortamiento tardío) tenían un riesgo 2 veces superior de un parto por debajo de la semana 34 que las gestantes que mantenían una LC estable (patrón I). Sin embargo, las pacientes con un patrón IV (acortamiento precoz y estabilización posterior), no presentaban un aumento significativo del riesgo de parto prematuro por debajo de la semana 34, pero si por debajo de la semana 36 respecto a las pacientes con un cérvix estable (Figura 10).¹⁸⁴

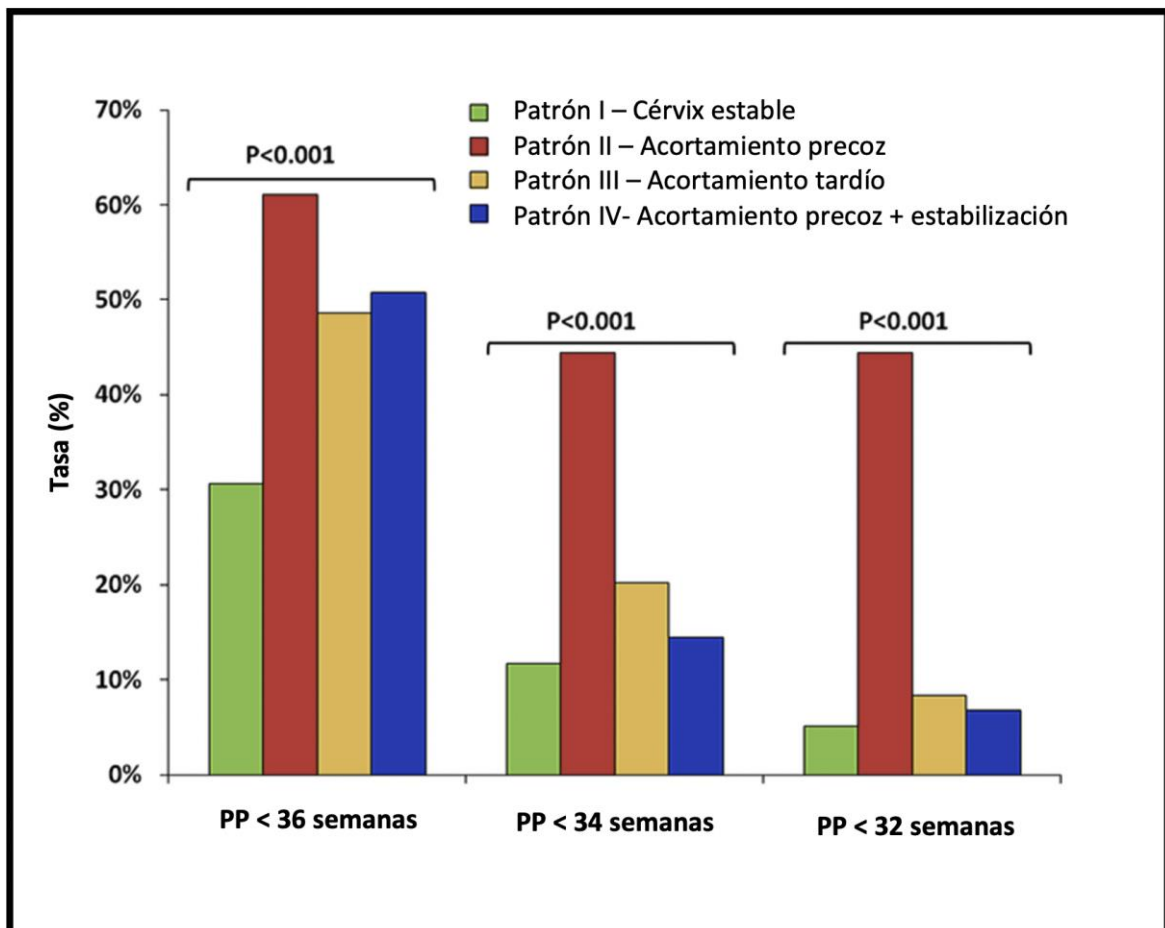


Figura 10.- Tasa de parto prematuro en función de los patrones de acortamiento cervical en gestaciones gemelares ¹⁸⁴

Esta asociación de la LC con el riesgo de parto prematuro ha hecho que a día de hoy la medición ecográfica vía transvaginal de la longitud cervical sea el método de screening de prematuridad con mayor consistencia tanto en gestación gemelar como en única.

Como consecuencia, se han tratado de definir puntos de corte de normalidad que ayuden al obstetra en su práctica clínica diaria a identificar a pacientes en riesgo de parto prematuro y a establecer las medidas terapéuticas oportunas en cada caso.

Los puntos de corte que propone la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia en su protocolo sobre gestación gemelar se muestran en la Tabla 9. En el citado protocolo, la SEGO concluye que aunque no existe un claro consenso sobre cuál es el punto de corte óptimo, la mayoría de los autores aceptan los 25 mm de longitud cervical para identificar a pacientes en riesgo de prematuridad.¹²⁶

Tabla 9.- Puntos de corte por debajo de los cuales se incrementa el riesgo de prematuridad en gestaciones gemelares¹²⁶

Puntos de corte de LC
Edad gestacional < 20 semanas: LC < 25 mm
Edad gestacional 20-23 semanas: LC 25-20 mm
Edad gestacional 23-30 semanas: LC 20-10 mm
Edad gestacional > 30 semanas: LC < 10 mm

Un estudio publicado en 2007 por Palacio et al.¹⁸⁵ estableció que, en pacientes con una edad gestacional inferior a 32 semanas, el punto de corte de 25 mm aportaba los mejores valores de sensibilidad, considerando como pacientes con bajo riesgo de parto prematuro las pacientes con una LC superior a dicho valor. Sin embargo, en gestantes por encima de las 32 semanas, se seleccionó un punto de corte con más especificidad, con el objetivo de evitar ingresos y tratamientos innecesarios, considerando pacientes con bajo riesgo de prematuridad las pacientes con una LC superior a 15 mm.

En conclusión, actualmente no existen datos suficientes para determinar cuál es el punto de corte óptimo, pero la mayoría de los autores y guías de práctica clínica coinciden en seleccionar el punto de corte de 25 mm como punto de corte de normalidad. Un aspecto en el que coinciden todos los estudios es en que la principal utilidad de la valoración de la LC en la gestación gemelar es su elevado valor predictivo negativo, con un bajo riesgo de prematuridad en aquellas pacientes que tengan un cérvix mayor de 25 mm.^{126,185}

1.3.1.4. Volumen cervical

La determinación ecográfica del volumen cervical ha sido propuesta como una herramienta para la predicción del riesgo de parto prematuro que podría mejorar el bajo valor predictivo positivo que presenta la medición de la LC. Dicha determinación puede llevarse a cabo mediante la realización de una ecografía tridimensional o mediante una ecografía bidimensional convencional.

Dilek et al.¹⁸⁶ llevaron a cabo en 2006 la medición del volumen cervical de manera prospectiva en 250 pacientes a las 22 semanas de gestación. Para ello utilizaron la ecografía bidimensional colocando el transductor transvaginal inicialmente en posición sagital para la medición de la longitud entre el orificio cervical interno y el externo (D1). Posteriormente, el transductor fue rotado 90 grados para realizar la medición de los diámetros anteroposterior (D2) y transversal (D3) en el plano axial del cérvix. El volumen cervical, medido en mililitros, fue obtenido mediante la fórmula $D1 \times D2 \times D3 \times 0.523$ (Figura 11).¹⁸⁷

En este trabajo se observó que las pacientes que sufrieron un parto prematuro por debajo de las 37 semanas presentaban un volumen cervical significativamente inferior que las pacientes con partos a término ($p=0.001$). Sin embargo, a pesar de que la medición del volumen cervical presentó una buena capacidad de predicción de parto prematuro (área bajo la curva: 0.913), los autores de este estudio concluyeron que dicha medición no aportaba ningún beneficio sobre la medición aislada de la LC.¹⁸⁶

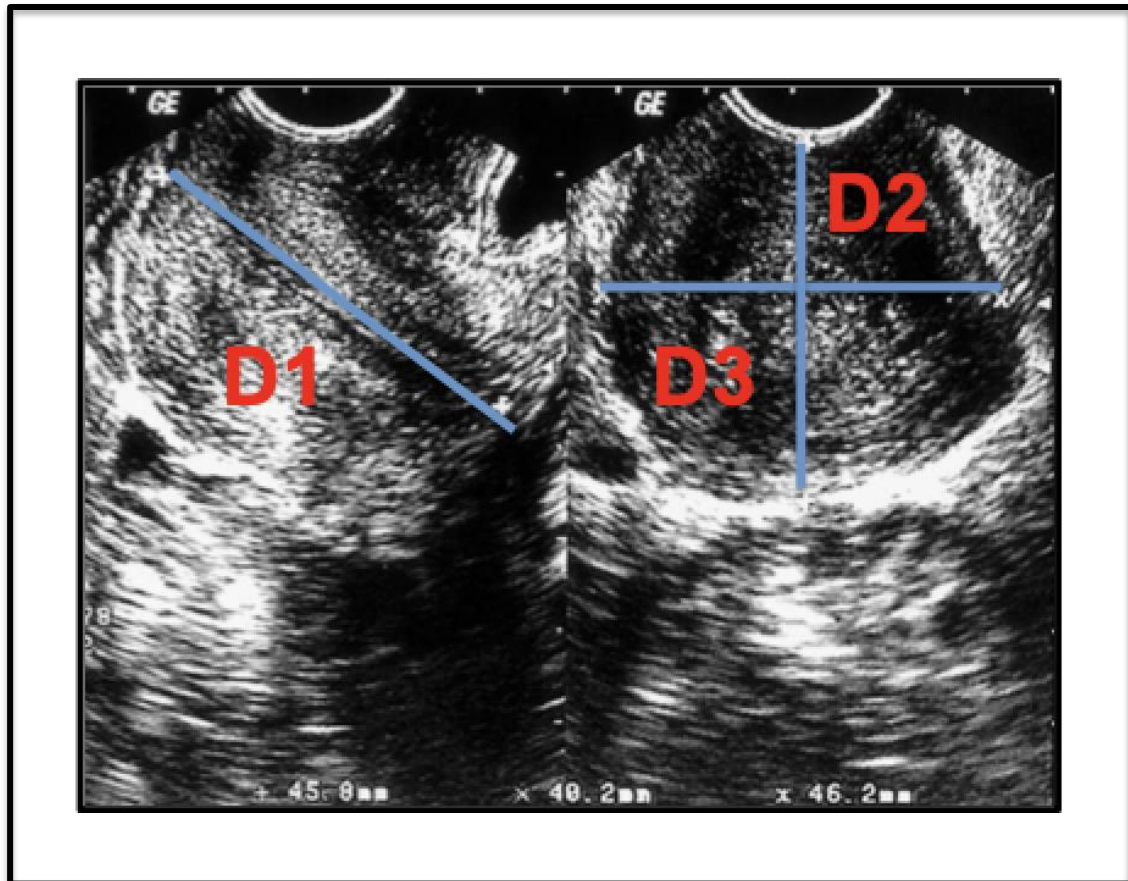


Figura 11.- *Medición del volumen cervical mediante ecografía bidimensional* ¹⁸⁶

De igual manera, un estudio publicado en 2011 evaluó con ecografía 3D el volumen cervical en segundo trimestre en un total de 391 mujeres asintomáticas con gestaciones únicas. Los autores afirmaron que el volumen cervical constituía un factor predictor independiente de parto prematuro. Sin embargo, concluyen que la combinación de la LC con la determinación del volumen cervical podría mejorar la detección de pacientes en riesgo de prematuridad.¹⁸⁸

En esta misma línea, existen otros estudios que han evaluado el volumen cervical asociando un menor volumen con un inicio más precoz de trabajo de parto. Jo et al.,¹⁸⁹ propusieron su utilización como factor predictor de parto a término. Para ello, realizaron la medición del cérvix uterino en modo 3D, dividiéndolo en 15 secciones dibujadas manualmente para posteriormente calcular el volumen cervical en cm^3 . En dicho estudio, observaron que el volumen cervical era significativamente inferior en las pacientes que iniciaron trabajo de parto en un plazo inferior a 7 días (29.1 cm^3 vs 34.07 cm^3 ; $p=0.014$).

1.3.1.5. Área glandular

La medición ecográfica del área glandular del cérvix uterino ha sido propuesta como parámetro predictor de prematuridad ya que la desaparición ecográfica de dicho área durante el segundo trimestre ha sido asociada a una maduración cervical acelerada y, por tanto, a un mayor riesgo de prematuridad.^{190,191}

Un estudio de cohortes prospectivo publicado por Grgic et al.¹⁹² en 2003, comparó la eficacia de la LC y del área glandular para predecir parto prematuro en gestaciones únicas. El área glandular fue evaluada de manera cualitativa mediante un sistema de puntuación que evaluaba el área de moco cervical y la invasión glandular. La medición ecográfica de ambas variables se muestra en la Figura 12.

Los autores de este estudio concluyen que una baja puntuación en la determinación cuantitativa del área glandular presentaba una buena precisión a la hora de predecir parto prematuro con una likelihood ratio dos veces superior a la de la LC (23; IC 95%: 12-43 vs 11; IC 95%: 5-25) para predicción de parto prematuro por debajo de la semana 34 y cuatro veces superior para predicción de parto entre las semanas 34 y 37 (12; IC 95%: 5-28 vs 3; IC 95%: 1-13).¹⁹²

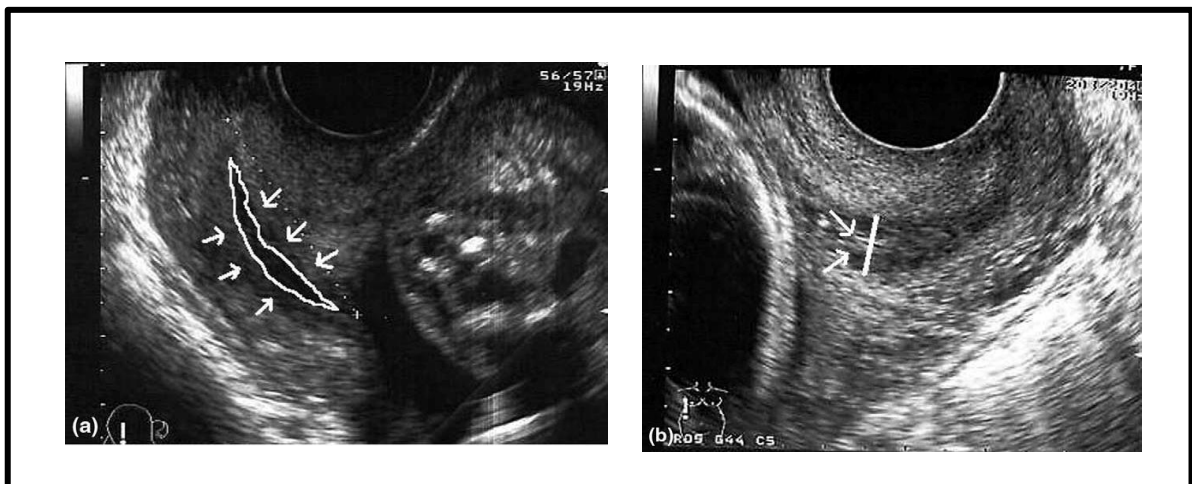


Figura 12.- Medición del área glandular (izquierda: área de moco cervical; derecha: invasión glandular)¹⁹²

Estudios más recientes han evaluado el área glandular cervical en la ecografía transvaginal en la predicción del riesgo de prematuridad. En 2013 fue publicado un estudio prospectivo evaluando este parámetro ecográfico en 85 pacientes con amenaza de parto prematuro entre las 24 y 34 semanas de gestación.¹⁹³

Los autores de este estudio definieron como presencia de un área glandular cervical la visualización de una zona hipoecocica rodeando en canal endocervical. Sin embargo, la presencia de una zona hiperecogénica alrededor del canal endocervical correspondía a la ausencia de células glandulares. Los autores observaron que de las pacientes con un cérvix inferior a 30 mm que asociaban un área hiperecogénica alrededor del canal cervical (ausencia de glándulas), un 64.7% dieron a luz de forma prematura.¹⁹³

Por el contrario, únicamente el 22.2% de las pacientes con una LC menor de 30 mm y un área glandular detectable por ecografía dieron a luz por debajo de las 37 semanas de gestación. Por tanto, los autores de este estudio concluyeron que la ausencia del área glandular cervical en la ecografía transvaginal es un signo que se asocia a un riesgo incrementado de parto prematuro en pacientes con una LC inferior a 30 mm.¹⁹³

1.3.1.6. Ángulo uterocervical (AUC)

El ángulo uterocervical es una novedosa herramienta ecográfica que ha sido relacionada en varios estudios recientes con la capacidad de predicción de parto prematuro tanto en gestaciones gemelares como en únicas.

La base fisiopatológica que explica su implicación en la prematuridad es puramente física y sigue las reglas de la gravedad y la trigonometría. La fuerza del útero gestante a lo largo del embarazo se dirige hacia el cuello uterino y, según el ángulo de inclinación que éste presente, la modificación de dicho ángulo a lo largo de la gestación puede ser más o menos marcada.

A medida que aumenta el tamaño uterino a lo largo de la gestación, la mayor presión ejercida sobre el canal cervical, hace que éste tienda a cerrarse o hacerse más estrecho en casos de ángulo agudo o a abrirse o hacerse más amplio en los casos de ángulo obtuso.¹⁹⁴

- **Medición del ángulo uterocervical**

El ángulo uterocervical es un segmento triangular medido entre el segmento uterino inferior y el canal cervical, resultando un ángulo medible.

La primera línea se traza desde el orificio cervical interno al orificio cervical externo. Si el cérvix es curvo, la primera línea también se traza desde el OCI al OCE formando una línea recta. La segunda línea se traza siguiendo el segmento uterino inferior llegando a la máxima distancia que permita la imagen. Idealmente, la segunda línea debería alcanzar al menos 2-3 cm de segmento uterino inferior para considerar la medición adecuada (Figura 13).^{194,195}

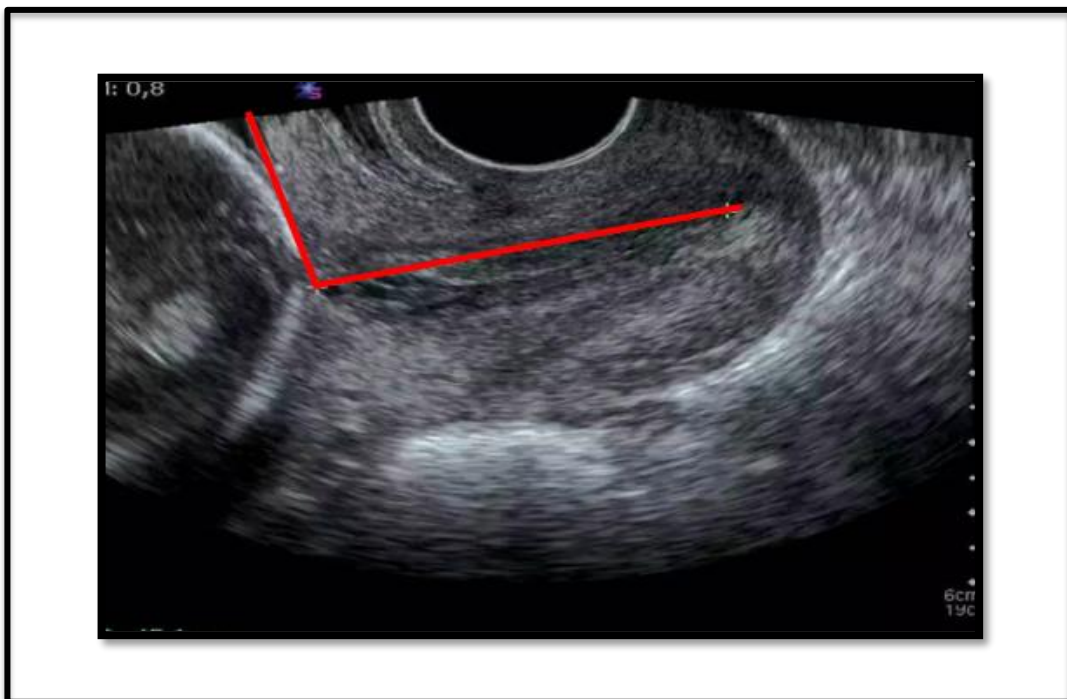


Figura 13.- *Medición mediante ecografía transvaginal del ángulo uterocervical*

Al igual que para la medición de la longitud cervical, es necesario que se establezcan unas condiciones de medición estrictas que se exponen en la Tabla 10.

Tabla 10.- Condiciones de medición del ángulo uterocervical

Condiciones de medición del ángulo uterocervical
Vejiga urinaria vacía
Evitar excesiva presión sobre el cérvix
Identificar el orificio cervical externo (OCE) y el orificio cervical interno (OCI)
Ampliar imagen hasta que el cérvix ocupe el 75% de la pantalla
Visualización del al menos 3 cm de segmento uterino inferior

En casos de embudización o “funneling”, la primera línea medirá el cérvix restante y la segunda línea se trazará desde la parte más interna de la medición de la LC hasta el segmento uterino inferior (Figura 14).¹⁹⁵

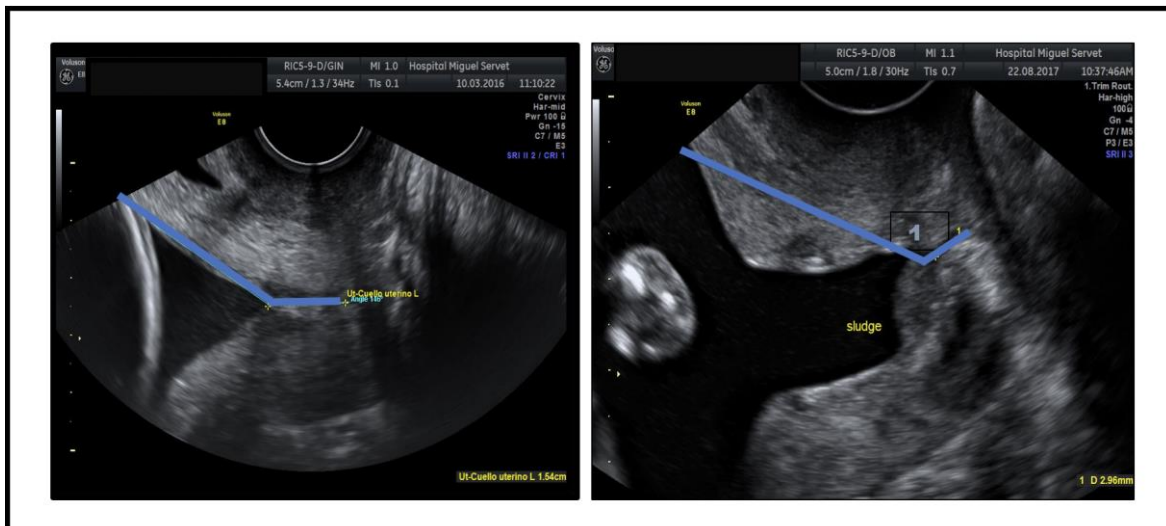


Figura 14.- Medición mediante ecografía transvaginal del ángulo uterocervical en casos con funneling

- Estudios sobre el ángulo uterocervical

El primer estudio que evaluó el AUC como factor predictor de parto prematuro fue publicado en 2015 comparando 30 mujeres que habían dado a luz de forma prematura por debajo de la semana 34 con 190 mujeres con gestaciones únicas que parieron a término.¹⁹⁴

La determinación del AUC en este estudio, se llevó a cabo en el primer y segundo trimestre observando una diferencia significativa en el AUC medio entre ambos grupos en el primer trimestre (115.5° y 85°, respectivamente; $p=0.002$) y en el segundo trimestre (126° y 91.5° respectivamente; $p < 0.001$). La comparación de las odds ratio reveló que un AUC más obtuso se asociaba con un incremento del riesgo de parto prematuro y que el AUC se vuelve más obtuso a medida que avanza la gestación. En cambio, cuando utilizaron el AUC de manera aislada, la tasa de detección de parto prematuro espontáneo fue del 61.1% para la determinación del primer trimestre y del 66.7% para la determinación del segundo trimestre, con una tasa de falsos positivos del 10%.¹⁹⁴ Sin embargo, cuando evaluaron la utilización de la medición ecográfica de la LC utilizando el punto de corte de 25 mm, la tasa de detección fue del 5% y del 44% para las mediciones del primer y segundo trimestre respectivamente.¹⁹⁴

Dziadosz et al.¹⁹⁵ publicaron en 2016 un estudio retrospectivo evaluando el AUC como factor predictor de prematuridad en una población de 972 gestaciones únicas. Los autores concluyeron que un AUC igual o superior a 95 grados se asociaba de manera estadísticamente significativa con parto prematuro por debajo de las 37 semanas de gestación con una sensibilidad del 80% ($p < 0.01$; IC 95%: 0.70-0.81; VPN: 95%). De igual manera, un AUC igual o superior a 105 grados era predictor de parto prematuro por debajo de la semana 34 con una sensibilidad del 81% ($p < 0.01$; IC 95%: 0.72-0.86; VPN: 99%).

Posteriormente, estos mismos autores, evaluaron la capacidad de predicción de la LC observando que una LC igual o inferior a 25 mm se asociaba de manera significativa con parto prematuro por debajo de la semana 37 ($p < 0.01$; sensibilidad: 62%; VPN: 95%) y por debajo de la semana 34 ($p < 0.01$; sensibilidad: 63%; VPN: 87%). Sin embargo, en todos los supuestos, el AUC de manera aislada fue mejor predictor de parto prematuro que la LC. Si bien es cierto, los autores concluyen que la mejor capacidad de predicción se consigue combinando ambas mediciones.¹⁹⁵

En la Tabla 11 se muestran las características estadísticas del AUC y LC para la predicción de parto prematuro por debajo de la semana 34 de gestación.¹⁹⁵

Tabla 11.- Características del ángulo uterocervical y de la longitud cervical en la predicción de parto prematuro espontáneo por debajo de la semana 34¹⁹⁵

Parámetros	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR +	LR -
AUC > 105°	81% (0.66-0.91)	65% (0.64-0.65)	10% (0.08-0.11)	99% (0.98-0.99)	2.3	0.29
LC ≤ 25 mm	19% (0.093-0.31)	98% (0.97-0.98)	29% (0.14-0.47)	96% (0.96-0.97)	8.3	0.83
p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001		
AUC > 105° o LC ≤ 25 mm	63% (0.47-0.76)	65% (0.64-0.65)	7% (0.057-0.093)	97% (0.96-0.98)	1.8	0.57
AUC > 105° y LC ≤ 25 mm	23% (0.13-0.33)	98% (0.98-0.99)	48% (0.27-0.68)	97% (0.96-0.97)	19	0.78

AUC: ángulo uterocervical, LC: longitud cervical, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, LR: likelihood ratio.

Un artículo publicado en 2017 con una población de 176 gestaciones únicas concluye que un AUC igual o superior a 105 grados medido por debajo de la semana 25 se asoció de manera significativa con parto por debajo de la semana 34 en mujeres con una longitud cervical de 25 mm o inferior. Sin embargo, cuando evalúan si el cambio en dos mediciones seriadas del AUC durante el segundo trimestre mejoraba la predicción de parto prematuro, no obtuvieron diferencias significativas.¹⁹⁶

Por otra parte, un estudio publicado en 2018 con 259 gestaciones gemelares, comparó la capacidad predictiva de parto prematuro del AUC respecto a la LC. Los autores concluyen que un AUC mayor de 110 grados era mejor predictor de parto prematuro en gestaciones gemelares que la LC.¹⁹⁷

1.3.2. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE PREMATURIDAD

La prematuridad es la principal complicación de las gestaciones múltiples y, por tanto, la responsable de la mayor parte de la morbimortalidad derivada de este tipo de embarazos. Por este motivo, se han tratado de desarrollar estrategias terapéuticas que permitan disminuir la prematuridad y las consecuencias derivadas de la misma.

1.3.2.1. Reposo y disminución de la actividad física

Existe evidencia de que la hospitalización sistemática no es una medida beneficiosa para prolongar el embarazo múltiple. Un metaanálisis publicado en 2010 concluyó que el reposo absoluto no reduce el riesgo de parto prematuro ni la mortalidad perinatal. En cambio, algunos autores han recomendado limitar la actividad física, gestionar los permisos laborales tempranos y realizar visitas médicas y exploraciones ecográficas con mayor frecuencia que en gestaciones únicas.¹⁹⁸

Una reciente revisión Cochrane concluyó que no existe suficiente evidencia para recomendar el reposo en cama en domicilio o en régimen hospitalario en mujeres con gestación múltiple ya que no observaron diferencias en la tasa de parto prematuro, mortalidad perinatal ni bajo peso al nacimiento entre las pacientes que llevaron a cabo un reposo estricto y las pacientes que no recibieron indicaciones de restringir su actividad. Tampoco hubo diferencias en la tasa de fetos pequeños para la edad gestacional (PEG) ni ruptura prematura de membranas.⁴⁹

Por tanto, actualmente, no existe evidencia para recomendar de forma generalizada el reposo en pacientes con gestación múltiple con el fin de mejorar las tasas de prematuridad. Además, la disminución marcada de la actividad física podría favorecer un mayor riesgo de trombosis en casos de reposo prolongado durante el embarazo.

1.3.2.2. Progesterona

La progesterona es una hormona sexual segregada por el cuerpo lúteo tras la ovulación. Si la fecundación tiene lugar, el cuerpo lúteo y la producción de progesterona persisten, permitiendo el mantenimiento del embarazo durante el primer trimestre de gestación.¹⁹⁹

A partir de la décima semana, la progesterona pasa a ser producida por la placenta y su producción parece contribuir a la quiescencia uterina a lo largo de la gestación. La progesterona posee efectos antiinflamatorios, bloquea la estimulación alfa-adrenérgica y el efecto de prostaglandinas activadoras como la PGF2-alfa, suprimiendo las contracciones uterinas y favoreciendo la relajación. Asimismo, inhibe la expresión de genes y proteínas asociadas a la contracción.¹⁹⁹

La progesterona también regular el metabolismo de la matriz extracelular, desempeñando un papel importante en el proceso de maduración cervical. Por este motivo, se ha evaluado como herramienta preventiva en el parto prematuro.¹⁹⁹

En la actualidad, existe suficiente evidencia para respaldar el uso de progesterona para la prevención del parto prematuro espontáneo en determinadas situaciones:^{57,200}

- Gestantes asintomáticas con o sin factores de riesgo en las que se detecta un cérvix inferior a 20 mm en el segundo trimestre de embarazo.
- Gestantes con antecedentes de un parto prematuro espontáneo anterior con una longitud cervical inferior a 25 mm.

Sin embargo, el papel de la progesterona en gestaciones gemelares con el fin de reducir el riesgo de prematuridad no está completamente aclarado. Existen múltiples estudios evaluando la capacidad de la progesterona para reducir la prematuridad y mejorar los resultados perinatales de las gestaciones múltiples y los resultados son contradictorios. Muchos de estos estudios coinciden en que la progesterona no reduce la tasa de parto prematuro espontáneo en mujeres con gestaciones gemelares o triples, y por tanto, no recomiendan su uso en este tipo de embarazos.²⁰¹⁻²⁰⁸

Un ejemplo de ellos es el estudio multicéntrico PREDICT que, con una muestra de 677 mujeres con gestaciones gemelares a las que se les asignó de forma aleatoria el uso de pesarios con progesterona o pesario con placebo, no pudo demostrar una disminución de las cifras de parto prematuro por debajo de la semana 34 en el grupo de pacientes tratadas con progesterona. Asimismo, en el análisis de subgrupos de este estudio, que incluyó solo a mujeres con cérvix corto o el antecedente de parto prematuro anterior, no se pudo demostrar beneficio alguno de la progesterona a la hora de prevenir el parto prematuro.²⁰¹

Un ensayo clínico aleatorizó a 160 pacientes con gestaciones gemelares bicoriales a recibir tratamiento con 17-hidroxiprogesterona intramuscular semanal y a 80 a recibir placebo, comenzando a las 16-24 semanas de gestación y hasta la semana 34. Los autores concluyeron que la progesterona intramuscular no prolongó la gestación ni consiguió reducir la morbilidad neonatal respecto al placebo.²⁰⁴

Sin embargo, también existen en la literatura estudios publicados a favor del uso de la progesterona en mujeres con gestaciones gemelares. Un metaanálisis con datos de pacientes individuales publicado en 2017 por Romero et al.,²⁰⁹ concluyó que la administración de progesterona vaginal en mujeres con gestaciones gemelares asintomáticas y con cérvix corto en el segundo trimestre reducía el riesgo de parto prematuro por debajo de las 30 y 35 semanas de gestación. También concluye, que la progesterona fue efectiva para reducir la morbimortalidad neonatal y dicho tratamiento no mostró efectos deletéreos sobre el neurodesarrollo neonatal.

Otro metaanálisis con datos de más de 3700 pacientes individuales publicado en 2015 concluyó que la progesterona intramuscular o vaginal no mejora el resultado perinatal en gestaciones gemelares no complicadas. Sin embargo, concluye que la progesterona vaginal podría ser efectiva en la reducción de la prematuridad en gestantes con una LC igual o inferior a 25 mm, aunque recomienda realizar estudios prospectivos para confirmar este hallazgo.²¹⁰

Debido a los resultados contradictorios sobre el beneficio del uso de progesterona en este tipo de población obstétrica con el fin de prevenir la prematuridad, las principales guías internacionales no recomiendan el uso rutinario de progesterona vaginal o intramuscular para la prevención de la prematuridad en gestaciones múltiples.^{112,125}

1.3.2.3. Fármacos tocolíticos

El objetivo de los fármacos con función tocolítica es la inhibición de la dinámica uterina para conseguir prolongar la gestación y permitir establecer intervenciones terapéuticas como la maduración pulmonar con corticoides, la neuroprofilaxis fetal con sulfato de magnesio o el traslado de la paciente a un centro terciario con disponibilidad de UCI neonatal.

El uso de tocolíticos se asocia a una prolongación del embarazo de hasta siete días pero, hasta el momento actual, no han demostrado un efecto claro en la reducción de la mortalidad perinatal ni en la morbilidad neonatal.^{211,212}

▪ **Indicaciones**

Los factores a tener en cuenta para el inicio de la tocolisis son los siguientes:²¹³

- Edad gestacional: en general, los tocolíticos no están indicados en edades gestacionales por debajo de la viabilidad, ya que estos fármacos únicamente han demostrado retrasar el parto unos días. Sin embargo, los expertos coinciden en que no debe administrarse tocolisis por encima de las 34⁺⁶ semanas de gestación, una vez conseguida la madurez pulmonar fetal. Por tanto, la indicación de tocolisis recomendada por las principales guías internacionales es la gestante entre 24⁺⁰ y 34⁺⁶ semanas con síntomas de parto pretérmino.
- Confirmar que se trata de una verdadera amenaza de parto prematuro evidenciando la existencia de dinámica uterina mediante un registro cardiotográfico, comprobando la existencia de modificaciones cervicales otorgando un tiempo de observación si es necesario. También el obstetra puede ayudarse para la toma de decisiones de la medición ecográfica de la longitud cervical y de test bioquímicos como la FNF.
- Ausencia de contraindicaciones para el tratamiento con fármacos tocolíticos.
- Ausencia de complicaciones maternas y/o fetales que contraindiquen prolongar la gestación.

▪ **Contraindicaciones**

Los tocolíticos no están exentos de efectos adversos potencialmente graves y su uso está contraindicado en algunas situaciones:²¹³

- Sospecha de corioamnionitis o infección intraamniótica.
- Contraindicación materna del uso de tocolíticos.

- Contraindicación para prolongar la gestación: muerte fetal intrauterina, malformación fetal incompatible con la vida, riesgo de pérdida del bienestar fetal, eclampsia, hemorragia materna o inestabilidad hemodinámica o sospecha de desprendimiento de placenta.

- **Fármacos**

Múltiples agentes han sido utilizados para inhibir las contracciones uterinas, incluyendo el sulfato de magnesio, los agentes bloqueadores de los canales de calcio, antagonistas de la oxitocina, antiinflamatorios no esteroideos y agonistas de los receptores beta-adrenérgicos.²¹⁴⁻²¹⁶

- **Nifedipino.**²¹⁴⁻²¹⁶

El nifedipino es un inhibidor de los canales de calcio. Su mecanismo de acción consiste en bloquear la absorción del calcio por los canales de calcio en las paredes del miometrio, generando la relajación vascular y del músculo liso. El nifedipino puede administrarse en forma de solución o en comprimidos, siendo esta última forma de administración la más habitual con una dosis de 20 mg vía oral inicialmente seguida de 20 mg cada 6 horas durante 48 horas.

Los efectos adversos más frecuentemente observados son cefalea, mareo, hipotensión, taquicardia, nerviosismo, ansiedad, epistaxis, dolor torácico y disnea. Como consecuencia, la administración de nifedipino está contraindicada en casos de disfunción renal, hepática o cardíaca, uso concurrente de medicación antihipertensiva, nitroglicerina transdérmica o betamiméticos y en casos de alergia al fármaco o hipotensión clínica. Durante su uso es necesario el control de frecuencia cardíaca y tensión arterial.

- **Indometacina**²¹⁴⁻²¹⁶

La indometacina es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas. La mayoría de los tocolíticos de este grupo son inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), la enzima que convierte el ácido araquidónico en prostaglandina H₂. Los inhibidores de la COX, se subclasifican en inhibidores selectivos o no selectivos de la COX-1 y de la COX-2.

La indometacina es el tocolítico de primera elección en edades gestacionales por debajo de las 24 semanas. La pauta recomendada consiste en la administración de una dosis inicial de 100 mg vía rectal seguida de una dosis de mantenimiento de 50 mg cada 6 horas vía oral.

La administración de indometacina se ha asociado a algunos efectos adversos neonatales como la enterocolitis necrotizante, restricción del conducto arterioso, oliguria fetal y oligohidramnios. Los efectos adversos maternos más frecuentemente observados son náuseas y pirosis. El uso de indometacina está contraindicado en el tercer trimestre de la gestación y en casos de disfunción hepática, asma, úlcera inducida por fármacos, alteración de la coagulación y trombopenia. Durante su utilización es necesario realizar controles de líquido amniótico y Doppler cada 48 horas para detectar una posible restricción del ductus arterioso.

- **Atosibán**²¹⁴⁻²¹⁶

El atosibán es un antagonista competitivo de los receptores de oxitocina del miometrio y la decidua y es el tocolítico de elección en gestantes cardiopatas y aquellas con tratamiento antihipertensivo de base. Se administra en ciclos de 48 horas, siendo posible repetir hasta un total de tres ciclos.

La pauta recomendada consiste en la administración de un bolo intravenoso en 1 minuto de 0.9 mL de solución de 7.5 mg/mL. Posteriormente, se administra una infusión de dos viales de 5 mL diluidos en 100 mL a una velocidad de infusión de 24 mL/hora durante 3 horas. La pauta de mantenimiento consiste en la infusión de dos viales de 5 mL diluidos en 100 mL a una velocidad de infusión de 8 mL/hora durante 45 horas. Durante la administración de atosibán se debe controlar la tensión arterial y la frecuencia cardiaca cada 8 horas. El efecto adverso más frecuentemente descrito es el dolor torácico. El uso de atosibán está contraindicado en casos de alergia al fármaco.

- **Ritodrine**²¹⁴⁻²¹⁶

El ritodrine es un agonista beta 2 adrenérgico. Los betamiméticos actúan mediante la unión a los receptores adrenérgicos β_2 de la membrana celular miometrial, que, posteriormente, incrementan los niveles de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) intracelular e inactivan la cinasa de las cadenas ligeras de la miosina.

Actualmente se considera un tocolítico de segunda línea por su elevada tasa de efectos secundarios. De hecho, está contraindicado en las gestaciones múltiples por el mayor riesgo de edema agudo de pulmón.

La pauta recomendada consiste en la administración de dos ampollas de 50 mg en 500 mL de solución glucosada al 5% (dilución de 200 microgramos/mL) hasta eliminar las contracciones con la mínima dosis efectiva. Se comienza con 50 microgramos/minuto (5 gotas/min) aumentando en 50 microgramos/minuto cada 10 minutos hasta la dosis necesaria o la aparición de efectos secundarios. La dosis máxima son 400 microgramos por minuto.

El ritodrine no es un fármaco exento de efectos adversos. Se han descrito casos de hipopotasemia, hiperglucemia, hipotensión, taquicardia materna, taquicardia fetal, temblores, cefalea, náuseas, vómitos, edema pulmonar, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica y muerte materna. Su utilización está contraindicada en casos de patología cardiovascular, pulmonar, tiroidea, diabetes pregestacional, migrañas de repetición, gestaciones múltiples, amenazas de aborto en el primer o segundo trimestres.

El uso de ritodrine requiere control de pulsioximetría y valorar la necesidad de realizar un electrocardiograma si aparece dolor torácico u otra sintomatología cardíaca. Además es necesario un ionograma inicial y a las 24 horas de tratamiento así como el control de peso diario para corroborar un correcto balance hídrico.

1.3.2.4. Pesario obstétrico

El pesario cervical es un anillo de silicona que se viene utilizando desde hace más de 50 años para la prevención del parto prematuro. El pesario más utilizado es el de silicona de Arabin.^{217,218}

El mecanismo de acción del pesario cervical debe ser aún clarificado. Teóricamente, el efecto recae en su capacidad mecánica para envolver el cérvix hacia atrás, no solo elongándolo sino también cambiando el ángulo uterocervical. El pesario cervical actúa cerrando y dando rigidez al canal cervical y disminuyendo el contacto de las membranas íntegras con la vagina, preservando de alguna manera su integridad.²¹⁸

El mecanismo físico podría asociarse a la creación de una barrera inmunológica entre el espacio corioamniótico-extraovular y la flora microbiana vaginal, como en el caso del cerclaje. Además, al alterar la inclinación del canal endocervical, disipa la presión directa sobre el orificio cervical interno, previniendo su acortamiento.²¹⁸

Este cambio en el ángulo cervical ha sido demostrado recientemente en un estudio de imágenes de resonancia magnética in vivo en mujeres embarazadas portadoras de pesarios obstétricos. Las imágenes de resonancia mostraron que la inserción del pesario de Arabin generaba un ángulo uterocervical más estrecho, es decir más agudo.²¹⁹

Sin embargo, la utilidad del pesario cervical en la prevención de la prematuridad ha sido cuestionada en el pasado. Una revisión Cochrane estableció en 2013 que eran necesarios ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados para evaluar la utilidad del pesario cervical en la prevención del parto prematuro en gestantes de riesgo como aquellas que presentan un cérvix corto (inferior o igual a 25 mm).²²⁰

Existen múltiples estudios que analizan la efectividad del pesario para reducir la prematuridad en gestaciones únicas. El primer ensayo clínico publicado se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado y abierto realizado en 5 hospitales de España: el PECEP-Trial. Del total de 726 mujeres con cérvix corto, se aleatorizó a la mitad de ellas a la colocación de un pesario cervical, mientras que la otra mitad recibió seguimiento pero sin colocación de pesario. Se objetivó una tasa de parto prematuro espontáneo por debajo de la semana 34 significativamente inferior en el grupo tratado con pesario (6% respecto a 27% en el grupo sin pesario; OR: 0.18, IC 95%: 0.08-0.37, $p < 0.0001$). Además, se observó una menor tasa de peso al nacimiento < 2500 gramos, menor tasa de dificultad respiratoria y resultados neonatales adversos en el grupo tratado con pesario. Sin embargo, no se observaron diferencias en la tasa de mortalidad fetal y neonatal.²²¹

En cuanto a la tolerabilidad del pesario, el efecto adverso más frecuente fue el aumento de flujo vaginal, que estuvo presente en todas las pacientes. En un 14% de los casos fue necesaria la recolocación del pesario y en menos del 1% de las pacientes portadoras de pesario se produjo la caída del mismo. Sin embargo, de cuestionarios sobre la satisfacción materna, se extrajo que el 95% de las pacientes portadoras de pesario recomendaría el pesario cervical a otras pacientes en su situación por su buena tolerabilidad.²²¹

El primer ensayo clínico sobre la prevención del parto prematuro mediante el pesario en gestaciones gemelares se publicó en el 2013. Se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado y abierto realizado en 40 hospitales de Holanda. Este estudio se denominó ProTWIN Trial. En este estudio se aleatorizaron 401 pacientes con gestaciones gemelares a recibir un pesario vaginal y 407 fueron aleatorizadas a seguir el manejo habitual de la gestación. Se observó que la tasa de eventos adversos perinatales fue inferior en el grupo de pesario (6% frente a 29%, RR:0.40, IC 95%: 0.19-0.83). También se observó que la tasa de parto prematuro por debajo de la semana 28 y 32 de gestación fue inferior en el grupo de pesario frente al grupo de manejo habitual (del 4% frente al 16%; y del 14% frente al 29%, respectivamente). Sin embargo no se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a la tasa de parto prematuro por debajo de la semana 37.²²²

Otro ensayo clínico de relevancia publicado recientemente sobre el pesario cervical en gestaciones gemelares es el PECEP-TWINS Trial. Este estudio incluyó a gestaciones gemelares diagnosticadas de un cérvix acortado (< 25 mm) entre las 18 y 22 semanas de gestación. De los 134 casos incluidos, 68 se incluyeron en el grupo de pesario y 66 en el grupo de manejo habitual. Este estudio demostró que las pacientes portadoras de pesario tenían una menor tasa de parto prematuro por debajo de la semana 34 [16.2% frente a 39.5%; RR 0.41 (0.2-0.76)]. Sin embargo, no hubo diferencias en la morbilidad neonatal entre ambos grupos, excepto en el peso al nacimiento por encima de 2500 gramos, que fue superior en el grupo de pesario.²²³

En conclusión, la colocación sistemática del pesario cervical para prevenir la prematuridad en gestaciones gemelares no está indicada. Sin embargo, las pacientes con un acortamiento cervical, definido como una LC igual o inferior a 25 mm, son las que podrían beneficiarse del uso del pesario cervical.

1.3.2.5. Cerclaje

El cerclaje uterino tiene su principal indicación en la prevención y tratamiento de la incompetencia cervical y puede ser indicado en tres escenarios clínicos distintos.²²⁴

- Cerclaje indicado por historia obstétrica: en pacientes con antecedentes de 3 o más pérdidas gestacionales o partos prematuros.

- Cerclaje indicado por el hallazgo ecográfico de un cérvix acortado sin exposición de membranas amnióticas en la exploración vaginal.
- Cerclaje indicado por exploración física: se trata de un cerclaje de emergencia en pacientes con dilatación cervical y exposición vaginal de las membranas amnióticas.

En el caso concreto de las gestaciones múltiples, la realización de un cerclaje profiláctico con el fin de prevenir la prematuridad independientemente de los antecedentes obstétricos, no ha mostrado ningún beneficio.²²⁵⁻²²⁶

De hecho, la realización de un cerclaje en gestaciones gemelares diagnosticadas de un acortamiento cervical se ha asociado en algunos estudios con un incremento del riesgo de parto prematuro espontáneo (RR: 2.2, IC 95%: 1.2-4.0).²²⁷⁻²²⁸

Por tanto, la evidencia actual recomienda evitar el cerclaje por antecedentes obstétricos o por hallazgos ecográficos en gestaciones gemelares.

1.3.3. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE MORBILIDAD ASOCIADA A LA PREMATURIDAD

1.3.3.1. Corticoides

En 1972, Liggins et al.²²⁹ trataron de evaluar si la administración de glucocorticoides aceleraba la maduración pulmonar fetal, como previamente había sido demostrado en experimentación animal. En su estudio, la corticoterapia fue eficaz para reducir la incidencia del síndrome de distress respiratorio (SDR) y las cifras de mortalidad neonatal en los casos en los que se logró retrasar el parto al menos 24 horas desde la administración de la betametasona.

Los corticoides antenatales en pacientes en riesgo de parto prematuro se han asociado con una reducción de la mortalidad neonatal (RR, 0.69; IC 95%, 0.58–0.81), del SDR (RR, 0.66; IC 95%, 0.59–0.73), hemorragia intraventricular (RR, 0.54; IC 95%, 0.43–0.69) y de enterocolitis necrotizante (RR, 0.46; IC 95%, 0.29–0.74).^{230,231} Por tanto, las principales guías concluyen que los corticoides deben administrarse en toda gestante con riesgo de parto prematuro entre las semanas 24⁺⁰ y 34⁺⁶ de gestación.^{213,230}

La máxima eficacia de los corticoides en la reducción del distress respiratorio al nacimiento se da cuando el parto ocurre entre las 24 horas y los 7 días de la segunda dosis de corticoides. No obstante, ya se observa un beneficio en la reducción de la mortalidad en las primeras 24 horas tras la administración de la primera dosis y ese beneficio se mantiene incluso más allá de los siete días. En conclusión, se recomienda su administración en todos los casos excepto en aquellos en los que se prevea un parto inminente en menos de una hora.^{213,230}

Las pautas recomendadas de corticoides son: Betametasona 12 mg vía intramuscular cada 24 horas (2 dosis) o dexametasona 6 mg vía intramuscular cada 12 horas (4 dosis).²¹³

En general, no se recomienda la administración periódica de tandas de corticoides. Sin embargo, una tanda adicional de maduración pulmonar con corticoides puede considerarse en mujeres con una edad gestacional inferior a las 34 semanas con un riesgo inminente de parto prematuro en los siguientes 7 días y que haya recibido una tanda previa de corticoides hace más de 7-14 días. En cualquier caso debe evitarse la administración de más de 6 dosis en el caso de la betametasona.^{212,231,232}

1.3.3.2. Neuroprotección fetal con sulfato de magnesio

Los recién nacidos prematuros están expuestos a un riesgo incrementado de sufrir un daño neurológico, parálisis cerebral y discapacidades físicas y sensoriales. Existen múltiples estudios observacionales que han asociado la administración prenatal de sulfato de magnesio con una menor incidencia de morbilidad neurológica en el neonato.²³³⁻²³⁵

Un estudio publicado por Crowther et al.²³⁶ en 2003, incluyó a más de 1 000 mujeres con riesgo inminente de parto prematuro antes de las 30 semanas de embarazo a las que se administró sulfato de magnesio o placebo. Los autores concluyeron que las pacientes expuestas a sulfato de magnesio presentaban menores tasas de muerte neonatal y parálisis cerebral que el grupo placebo.

Posteriormente, una revisión Cochrane que analizó datos de más de 6 000 pacientes concluyó que los recién nacidos prematuros de madres tratadas con sulfato de magnesio prenatal presentaban una reducción significativa del riesgo de parálisis cerebral (RR 0.68). Sin embargo, no encontraron diferencias en cuanto a la mortalidad pediátrica ni en cuanto a otras discapacidades neurológicas. Los autores de esta revisión concluyen que el número de gestantes a tratar para evitar un caso de parálisis cerebral es de 63.²³⁷

Un metaanálisis publicado en 2009 evaluó el papel del sulfato de magnesio en la neuroprotección fetal en el contexto del parto prematuro concluyendo que su administración anteparto reduce la incidencia de parálisis cerebral (RR: 0.71; IC 95%: 0.55-0.91).²³⁸ Otros estudios publicados con posterioridad han confirmado estos resultados.^{239,240}

Como consecuencia de estos resultados, actualmente, el sulfato de magnesio debe administrarse en mujeres en riesgo inminente de parto prematuro, independientemente del número de fetos, de la causa de la prematuridad, de la partidada o de la administración previa de corticoides.²⁴¹

En cuanto a la edad gestacional hasta la cual se debe administrar el sulfato de magnesio para neuroprotección fetal, no existe un claro consenso entre las diferentes guías internacionales. La guía Australiana establece como límite para su administración las 30 semanas de embarazo, mientras que la Sociedad Canadiense de Obstetricia y Ginecología pone como límite las 31⁺⁶ semanas.^{242,243}

Con la evidencia existente en la actualidad las guías de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia recomiendan el tratamiento con sulfato de magnesio para reducir la severidad y el riesgo de parálisis cerebral en recién nacidos cuando el parto se produce de manera prematura por debajo de las 31⁺⁶ semanas de gestación.²⁴¹

En cuanto a la duración del tratamiento tampoco existe un acuerdo claro aunque varias publicaciones coinciden en que se debería suspender a las 12-24 horas si el parto no se ha producido.²⁴³

La guía de la SEGO y de otras sociedades científicas sobre neuroprotección fetal con sulfato de magnesio recomiendan las siguiente pautas: ²⁴¹⁻²⁴⁴

- Administración de una dosis inicial de 4 gramos intravenosos en 30 minutos y posteriormente una dosis de mantenimiento de 1 gramo cada hora hasta el parto.
- Administración de una dosis inicial de 6 gramos intravenosos en 30 minutos y posteriormente una dosis de mantenimiento de 2 gramos cada hora hasta el parto.

La administración de sulfato de magnesio requiere de la realización de controles seriados de pulso, tensión arterial, frecuencia respiratoria, reflejo patelar y diuresis, debiendo suspenderse si la frecuencia respiratoria desciende por debajo de 12 respiraciones por minuto, si la tensión diastólica baja por debajo de 15 mmHg, si el reflejo patelar está ausente o si la diuresis es inferior a 100 mL cada 4 horas. Aunque los efectos adversos son poco frecuentes con las dosis de 4 gramos, si aparecen signos de toxicidad o depresión respiratoria deberá administrarse gluconato cálcico.²⁴¹

1.3.3.3. Antibioterapia

La infección intrauterina se ha establecido como una de las principales causas que pueden encontrarse tras el desencadenamiento de un parto prematuro, especialmente en edades gestacionales por debajo de la semana 32.²⁴⁵ Basándonos en este concepto, los antibióticos podrían tener utilidad para prolongar la gestación y reducir la morbilidad derivada de la prematuridad. Sin embargo, el tratamiento sistemático con antibióticos en pacientes con amenaza de parto prematuro no ha demostrado hasta el momento un beneficio claro para prolongar la gestación ni para mejorar la morbilidad neonatal.²⁴⁶ Por este motivo, las principales guías no recomiendan su utilización rutinaria salvo que la amenaza de parto prematuro se acompañe de ruptura prematura de membranas o la paciente sea portadora del estreptococo grupo B.^{211, 213}

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Como ya se ha desarrollado durante la introducción al presente estudio, la predicción de la prematuridad es un motivo de preocupación para el obstetra por la importante morbimortalidad que puede conllevar, especialmente en una población de alto riesgo como es la gestación gemelar. En las últimas décadas se ha producido un aumento muy marcado de la tasa de gestación múltiple por dos motivos fundamentales: el retraso electivo de la maternidad derivado de los cambios sociales, culturales y económicos acontecidos en nuestra sociedad, y el mayor uso de técnicas de reproducción asistida derivado a su vez del incremento en la edad materna.⁷³

Las gestaciones gemelares están expuestas a complicaciones gestacionales, maternas y perinatales con una mayor frecuencia que las gestaciones únicas. Sin embargo, la complicación más frecuente y la que conlleva un mayor impacto en la morbimortalidad perinatal es la prematuridad.⁹¹

Por este motivo, un mayor conocimiento en este campo de la Obstetricia, posiblemente traiga de la mano una detección más precoz y precisa de las pacientes que se encuentran realmente en riesgo de sufrir un parto prematuro, permitiendo establecer medidas terapéuticas que consigan prolongar la gestación y como consecuencia disminuir las complicaciones derivadas de la prematuridad. En definitiva, lograr un mejor manejo de esta complicación tan prevalente en nuestra práctica clínica diaria. De forma secundaria, detectar correctamente a las pacientes en riesgo, podría conllevar un ahorro importante en el gasto sanitario derivado de este tipo de embarazos.

En las últimas décadas se han propuesto múltiples estrategias de detección de mujeres en riesgo de parto prematuro con el objetivo de identificar a las pacientes con un riesgo real de prematuridad tratando de evitar tratamientos e ingresos innecesarios.

Aunque a día de hoy la medición ecográfica de la longitud cervical es el método con más consistencia para la detección del riesgo de prematuridad tanto en gestaciones gemelares como en únicas, realmente es una prueba con una baja sensibilidad y un bajo valor predictivo positivo.^{166, 172} Es por ello que, a lo largo de los años, se han tratado de desarrollar nuevas estrategias que aporten una mayor precisión, entre ellas la propuesta en la presente tesis doctoral, el ángulo uterocervical.

El ángulo uterocervical fue propuesto por primera vez por Sochacki-Wójcicka et al.¹⁹⁴ en 2015, evaluando de manera retrospectiva la medición de dicho ángulo sobre las imágenes de longitud cervical realizadas en la ecografía morfológica del segundo trimestre en gestaciones únicas. Este estudio observó una correlación entre un ángulo uterocervical más obtuso y el riesgo de prematuridad objetivando que dicha medición presentaba una mejor tasa de detección y menor tasa de falsos positivos que la longitud cervical de 25 mm.

Estos resultados han sido refrendados por publicaciones posteriores¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ que han afirmado que un ángulo uterocervical más obtuso se asocia con un mayor riesgo de prematuridad tanto en gestaciones gemelares como en únicas.

Sin embargo, la mayor parte de estos estudios evalúan el AUC de manera retrospectiva en un único momento de la gestación. Asimismo, no existen hasta el momento estudios prospectivos que evalúen la validez del AUC como herramienta de screening de prematuridad.

Con la evidencia disponible, surgió la inquietud en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza de evaluar la asociación entre la medición ecográfica del ángulo uterocervical en dos mediciones seriadas durante el segundo trimestre y el riesgo de prematuridad en una población con un alto riesgo de prematuridad como es la gestación gemelar.

Asimismo, se comparó la capacidad de predicción del AUC con la de la LC, herramienta de screening de prematuridad establecida en la actualidad. De esta manera, el objetivo que se persigue es mejorar la detección de aquellas pacientes en riesgo de sufrir un parto prematuro y de esta manera, poder establecer medidas terapéuticas que permitan retrasar el parto hasta edades gestacionales que confieran un mejor pronóstico perinatal.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Este trabajo es un estudio de cohortes retrospectivo que pretende evaluar la capacidad de predicción de parto prematuro extremo (por debajo de 28 semanas) de la medición ecográfica del ángulo uterocervical realizada en la semana 20 y 24 de embarazo en gestaciones gemelares.

2.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Se evalúan igualmente en este estudio, considerándose objetivos secundarios los siguientes:

- Definir la medida de ángulo uterocervical con mejor capacidad de discriminación para parto prematuro por debajo de la semana 28.
- Evaluar la capacidad del ángulo uterocervical para predecir parto prematuro por debajo de la semana 32 y 34.
- Comparar la capacidad del ángulo uterocervical y de la longitud cervical para predicción de parto prematuro por debajo de la semana 28, 32 y 34.
- Establecer si la modificación del ángulo uterocervical entre la semana 20 y la 24 se asocia con un incremento del riesgo de parto prematuro.
- Elaborar un modelo predictivo que permita mejorar la capacidad de predicción de las pacientes en riesgo de sufrir un parto prematuro por debajo de las 28 semanas de gestación.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

3.1. HIPÓTESIS CONCEPTUAL

Este estudio pretende evaluar de forma pormenorizada las características epidemiológicas de las pacientes con gestaciones gemelares, factores de riesgo de prematuridad y determinar la capacidad de predicción y el grado de asociación de la longitud cervical y el ángulo uterocervical con el riesgo de parto prematuro a diferentes edades gestacionales.

Toda la información que se pretende analizar en las pacientes seleccionadas para el presente trabajo se ha obtenido tras realizar una revisión minuciosa de la historia clínica de las pacientes incluidas en la base de datos que sustenta dicho trabajo.

Las gestantes incluidas corresponden a un subgrupo de población gestante con un riesgo incrementado de prematuridad respecto a las gestaciones únicas. La medición ecográfica del ángulo uterocervical mediante ecografía transvaginal podría permitir una mejor clasificación de las pacientes como de alto o bajo riesgo de prematuridad, disminuyendo de esta manera la morbimortalidad derivada de la prematuridad y el número de ingresos y tratamientos innecesarios.

3.2. HIPÓTESIS OPERATIVA

El ángulo uterocervical ha sido propuesto en estudios recientes como factor predictor de riesgo de parto prematuro espontáneo en gestaciones gemelares y únicas. De hecho, varios de ellos han concluido que el ángulo uterocervical podría tener una mejor capacidad de predicción de parto prematuro espontáneo que la medición ecográfica de la longitud cervical, herramienta de screening de parto prematuro más establecida en la actualidad.

Este estudio pretende determinar cuál es la capacidad de predicción de parto prematuro espontáneo de la medición ecográfica vía transvaginal del ángulo uterocervical:

- **Hipótesis nula (H_0):** establece que no existen diferencias respecto a las tasas de prematuridad entre las gestantes de la muestra de estudio en función de la medida del ángulo uterocervical o que, si existen, éstas pueden ser atribuidas al azar o a la variabilidad inherente a los fenómenos biológicos.
- **Hipótesis alternativa (H_1):** establece que existen diferencias respecto a las tasas de prematuridad entre las gestantes de la muestra de estudio en función de la medida del ángulo uterocervical.

Estas dos hipótesis son mutuamente excluyentes. Sólo existen dos decisiones posibles: rechazar la hipótesis nula (H_0), aceptando por tanto la hipótesis alternativa (H_1); o bien no rechazar la hipótesis nula (H_0) y sí rechazar la hipótesis alternativa (H_1).

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Esta tesis presenta un estudio de cohortes retrospectivo sobre una muestra de 424 pacientes con gestaciones gemelares cuyo parto fue asistido en nuestro centro entre octubre de 2014 y diciembre de 2018 (ambos inclusive) y que fueron sometidas al menos a la realización de una ecografía transvaginal entre la semana 19 y 26 de gestación en el Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Se recogieron los datos necesarios a partir de la historia clínica de cada paciente seleccionada para el estudio tras la petición de la autorización correspondiente al Servicio de Archivos e Historias Clínicas del centro. Tras ello, se elaboró una base de datos que ha servido de punto de partida para el posterior análisis pormenorizado de los datos.

4.1.1. ÁMBITO DE ESTUDIO

Nuestro centro hospitalario se encuentra localizado en la ciudad de Zaragoza, que constituye la ciudad con más población de la Comunidad Autónoma de Aragón y la quinta de todo el país con 661 108 habitantes según el Censo de Población del año 2016.²⁴⁷

El HUMS es un hospital terciario, centro de referencia en la Comunidad Autónoma, cuya maternidad presta asistencia obstétrica a las áreas de salud I y II del Sistema Aragonés de Salud, atendiendo una población total de 578 843 habitantes.²⁴⁸ En la actualidad el Hospital Universitario Miguel Servet es hospital de referencia de Neonatología y Cirugía Pediátrica de la Comunidad Autónoma de Aragón, La Rioja y Soria. Adscritos al Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario Miguel Servet, existen 3 Centros Médicos de Especialidades (CME): CME San José, CME Grande Covián y CME Ramón y Cajal. Todos ellos ofrecen en sus consultas un servicio de atención especializada de Obstetricia, llevando a cabo el control gestacional de los embarazos considerados de bajo riesgo.

Las pacientes con determinados factores de riesgo que requieran un control más estricto de la gestación son remitidas a la Unidad de Medicina Materno-Fetal del HUMS. Concretamente, las gestaciones gemelares son consideradas de alto riesgo obstétrico, por lo que el control de estos embarazos se lleva a cabo en la Unidad de Medicina-Materno Fetal del HUMS desde el diagnóstico de gestación múltiple.

Para la elaboración del presente trabajo se recogieron datos de los partos gemelares atendidos en nuestro centro durante 4 años y 3 meses completos (desde octubre de 2014 hasta diciembre de 2018, ambos incluidos), tiempo durante el cual los protocolos de atención a la paciente gestante durante el curso del embarazo y el parto han permanecido estables, lo que condiciona una mayor homogeneidad en las decisiones clínicas y, por tanto, mayor validez interna del trabajo. Durante el periodo de estudio el número global de partos atendidos en nuestro centro ha sido de 16 451 partos.

El número de partos y características de los mismos en los años de estudio se muestran en la siguiente tabla (Tabla 12):

Tabla 12.- Evolución del número de partos en nuestro centro

Año	Partos gemelares	Partos gemelares prematuros	Tasa de cesárea gemelos	Total partos
2014	148	51.3%	40.49%	4 124
2015	144	49.7%	38.37%	4 046
2016	137	48.9%	35.48%	3 908
2017	134	52%	55.48%	3 761
2018	129	53.1%	53.72%	3 613

4.1.2. POBLACIÓN A ESTUDIO Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

El trabajo que se presenta es un estudio retrospectivo de cohortes en el que se analizan los datos de 424 partos gemelares que cumplieron los criterios de inclusión y que fueron atendidos en nuestro centro en el periodo de estudio.

Los datos se obtuvieron de manera retrospectiva mediante la revisión minuciosa de las historias clínicas y mediante la búsqueda de las imágenes de medición de longitud cervical realizadas en los controles ecográficos rutinarios del segundo trimestre y que se encontraban almacenadas en el soporte informático de nuestro centro.

4.1.2.1. Criterios de inclusión

Para la inclusión de la paciente en el análisis de los datos, debían concurrir todos los siguientes criterios de forma inexcusable (Tabla 13):

- a) Gestaciones gemelares cuyo parto fue atendido en nuestro centro entre octubre de 2014 y diciembre de 2018.
- b) Control gestacional regular en la unidad de Medicina Materno-Fetal de nuestro centro: visitas seriadas cada 4 semanas incluyendo control clínico y ecográfico.
- c) Disponibilidad de imagen ecográfica en soporte informatizado de medición de cérvix uterino vía transvaginal en una o varias ecografías realizadas entre las semanas 19 y 26 de gestación.

4.1.2.2. Criterios de exclusión

Del mismo modo, se consideran criterios de exclusión los siguientes (Tabla 13):

- a) Gestaciones monocoriales-monoamnióticas.
- b) Óbito fetal intraútero de alguno de los gemelos.
- c) Parto pretérmino iatrogénico por indicación médica (ruptura prematura de membranas por debajo de la semana 37, retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), corioamnionitis, riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF) o patología materna.
- d) Ausencia de imagen ecográfica de la medición de longitud cervical realizada entre la semana 19 y 26 de gestación almacenada en soporte electrónico. La ausencia de imagen ecográfica pudo deberse a las siguientes causas:
 - Control gestacional completo o parcial en otros centros públicos o privados.
 - No almacenamiento de imagen de longitud cervical en soporte informático durante la realización del control ecográfico.

- e) Medición ecográfica de la longitud cervical por vía de abordaje abdominal.
- f) Imagen ecográfica no válida para valoración del AUC por no incluir una imagen suficientemente nítida del canal cervical, no visualización del segmento uterino o vejiga urinaria llena.

Tabla 13.- *Criterios de inclusión y exclusión de pacientes en el estudio*

Criterios de INCLUSIÓN
Gestación gemelar con parto entre octubre 2014-diciembre 2018
Gestaciones gemelares bicoriales biamnióticas y monocoriales biamnióticas
Control gestacional regular
Ambos fetos vivos
Disponibilidad de imagen ecográfica de medición de LC en el segundo trimestre de buena calidad
Medición ecográfica de LC realizada vía transvaginal
Parto a término o pretérmino de inicio espontáneo
Criterios de EXCLUSIÓN
Gestaciones únicas o gemelares atendidos fuera del periodo de estudio
Gestaciones gemelares monocoriales monoamnióticas
Control gestacional irregular
Muerte fetal intrauterina de alguno de los gemelos
Imagen ecográfica de LC en el segundo trimestre no disponible o de mala calidad
Medición ecográfica de LC realizada vía transabdominal
Parto pretérmino por indicación médica

LC: longitud cervical.

En la Figura 15 se muestra el proceso de selección de pacientes mediante la aplicación de criterios de inclusión y exclusión especificando motivos de la exclusión del estudio. Finalmente, los datos de 424 partos gemelares atendidos en nuestro centro durante el periodo de estudio fueron utilizados para el análisis.

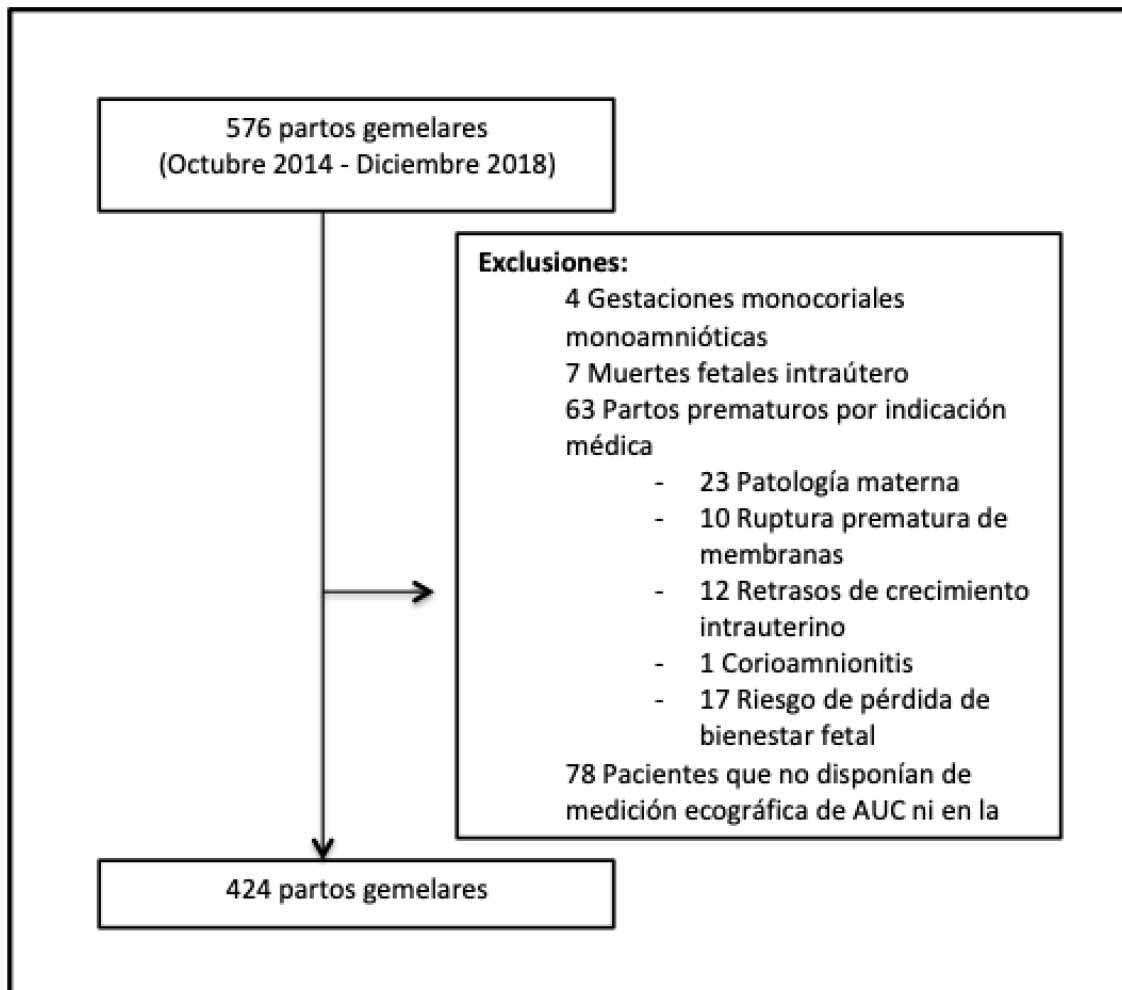


Figura 15.- Proceso de selección

4.1.3. APROBACIÓN DEL ESTUDIO

La investigación planteada sigue las directrices de la Ley 14/2007 de 3 de Julio, de Investigación Biomédica, cumple los criterios necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y realiza un adecuado tratamiento de los datos. Por este motivo, el proyecto cuenta con la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón (CEICA), que emitió dictamen favorable tras su análisis el 23 de mayo de 2018 (Acta 10/2018; CP.P. – C.I. PI18/142).

4.2. DESCRIPCIÓN DE TÉCNICAS Y PROTOCOLOS

4.2.1. PROTOCOLOS DE SEGUIMIENTO DEL EMBARAZO GEMELAR

En todas las gestantes incluidas en el estudio se aplicó el protocolo obstétrico asistencial existente en el Hospital Universitario Miguel Servet, siendo éste concordante con los protocolos y guías de asistencia práctica emitidos por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

El control de las gestaciones gemelares, al tratarse de gestaciones de alto riesgo, se realiza desde el diagnóstico de gestación múltiple en las consultas de la Unidad de Medicina Materno-Fetal. Los criterios para control gestacional en la consulta de la Unidad de Medicina Materno-Fetal fueron actualizados en el año 2015 y son los expuestos en la Tabla 14.

De este modo, en cada una de las visitas se lleva a cabo una exploración física general y obstétrica, medición del peso, tensión arterial y se solicitan las pruebas de laboratorio correspondientes a cada trimestre de gestación.

4.2.1.1. Primera visita

En la primera visita se recogen los datos importantes de la historia clínica personal y familiar de ambos progenitores, antecedentes médicos y quirúrgicos, antecedentes ginecológicos, obstétricos y reproductivos y se interroga por la presencia de posibles alergias medicamentosas y hábitos tóxicos. Asimismo, se realiza una toma de constantes, se mide la talla y peso de la paciente y se remite a la matrona del Centro de Salud de referencia para garantizar un adecuado cribado de patología cervical según los protocolos vigentes en nuestro Área Sanitaria.

En esta primera visita también se ofrece información sobre la nutrición y la suplementación durante el embarazo. La gestación gemelar tiene unos mayores requerimientos de calorías, proteínas, minerales y vitaminas durante su evolución. Por este motivo, además de recomendar una alimentación equilibrada y saludable se deberá considerar el aporte de suplementos de yodo, hierro y folatos.

Tabla 14.- *Criterios de remisión de pacientes a la Unidad de Medicina Materno Fetal del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Actualización año 2015*

CRITERIOS GESTACIONALES
- Gestaciones múltiples
- Presentación fetal anómala a partir de la semana 36 de gestación
- Embarazos prolongados más allá de la semana 41
- Diabetes gestacional: se remite a partir de la semana 38 (DG A2) o 40 (DG A1)
- Hipertensión inducida por el embarazo
- Isoinmunización
- Malformaciones fetales confirmadas ecográficamente
- Placenta previa a partir de la semana 35
- Alteración el líquido amniótico (polihidramnios u oligoamnios)
- Retraso de crecimiento intrauterino
ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS
- Hijo previo afecto de secuelas neurológicas
- Infertilidad (3 o más abortos consecutivos sin parto a término posterior)
- Muerte perinatal de causa obstétrica sin hijo sano posterior
- Abortos de 2º trimestre o partos inmaduros con sospecha de incompetencia cervical
- Cirugía uterina previa no obstétrica o cesárea iterativa a partir de la semana 36
- Cesárea anterior: a partir de la semana 39
PATOLOGÍA MATERNA
- Antecedente de cirugía bariátrica
- Enfermedades autoinmunes
- Endocrinopatías en tratamiento (excluyendo hipotiroidismo)
- Enfermedades infecciosas: VIH, sífilis, CMV o parvovirus B19 durante la gestación.
- Enfermedades psiquiátricas en tratamiento.
- Antecedentes de patología vascular severa o fenómenos tromboembólicos.
- Patología oncológica actual o que no se encuentre en remisión completa.
- Cardiopatía materna en control por cardiología.
- Nefropatía o hepatopatía materna severas.
- Colestasis intrahepática.
- Hipertensión crónica en tratamiento.
- Miomas uterinos que actúen como tumor previo.
- Malformación uterina no corregida.

4.2.1.2. Diagnóstico prenatal

❖ Despistaje de anomalías cromosómicas

En las gestaciones gemelares, el test de cribado recomendado es el cribado combinado del primer trimestre (CCPT) que se llevará a cabo cuando la longitud cráneo-caudal (LCC) del feto mayor o idealmente de ambos fetos se encuentre entre 45 y 84 mm.¹²⁶

El cribado combinado en el caso de los gemelos bicoriales se llevará a cabo calculando el riesgo individual de cada uno de los fetos. La tasa de detección de trisomía 21 es similar a la de las gestaciones únicas (90%), pero con una tasa de falsos positivos ligeramente superior, de un 6%.¹²⁶

En el caso de gemelos monocoriales, el riesgo se puede calcular usando la media de las translucencias nucales (TN) de ambos gemelos partido por la LCC del feto mayor. También puede calcularse de forma individual el riesgo de cada gemelo con su TN y CRL y el riesgo final del embarazo será la media de ambos riesgos calculada según un algoritmo específico. Este método consigue una tasa de detección similar (90%) pero a expensas de una mayor tasa de falsos positivos (8%) debido a que la TN aumentada también puede ser un signo precoz de síndrome de transfusión feto-fetal.^{126,249}

❖ Despistaje de anomalías estructurales

Las gestaciones monocigóticas se han asociado con un incremento en 2-3 veces del riesgo de malformaciones congénitas con respecto a gestaciones únicas. Sin embargo, las gestaciones dicigóticas presentan un riesgo de malformación congénita similar a gestaciones únicas.¹²⁶

El despistaje de anomalías estructurales en gestaciones gemelares se lleva a cabo con ecografías seriadas. En la semana 16 se realiza un estudio morfológico precoz y al igual que en gestaciones únicas se realiza un estudio morfológico exhaustivo en torno a la semana 20 de embarazo. Posteriormente, se realizan controles de crecimiento fetal cada 4 semanas y una revisión anatómica en cada una de dichas ecografías.

4.2.1.3. Controles analíticos maternos

Los controles analíticos maternos serán superponibles a los realizados en gestaciones únicas.¹²⁶

- Primer trimestre: en torno a la semana 9-11 de gestación se realizará la extracción de la primera analítica que incluirá un hemograma, bioquímica, hormonas tiroideas, grupo sanguíneo, serologías, β -hCG y PAPP-A y análisis de orina. Se realizará test de O'Sullivan a aquellas gestantes con factores de riesgo para diabetes gestacional.
- Segundo trimestre: la analítica del segundo trimestre que se realizará en torno a la semana 24 incluirá de nuevo hematimetría, bioquímica, serologías, orina básica y el cribado de diabetes gestacional mediante el test de O'Sullivan en todas aquellas pacientes que no hayan sido diagnosticadas de diabetes previamente. Si resultase positivo (glucemia igual o superior a 140 mg/dL) se solicitará una curva de sobrecarga oral de glucosa (PTOG).
- Tercer trimestre: esta analítica incluirá de nuevo hematimetría, bioquímica y un estudio preoperatorio con coagulación. También se solicitarán de nuevo serologías y orina básica.

4.2.1.4. Seguimiento ecográfico gestacional

El control ecográfico de las gestaciones gemelares depende de la corionicidad.¹²⁶

❖ Gestaciones bicoriales:

- Semana 11-13⁺⁶: vitalidad fetal, diagnóstico de corionicidad, datación de la gestación (LCC del feto de mayor tamaño), cribado ecográfico de primer trimestre.
- Semana 16: estudio biométrico, ecografía morfológica precoz.
- Semana 20-22: ecografía morfológica y biometría fetal.
- Semana 24, 28, 32: control de crecimiento por biometría fetal. Doppler a partir de las 28 semanas en caso necesario.

- A partir de la semana 32 se realizarán controles cada dos semanas con biometría fetal, evaluación del Índice de Líquido Amniótico (ILA) y doppler fetal en caso necesario. También se determinarán las posiciones fetales para la planificación de la vía de parto.
- ❖ Gestaciones monocoriales: la principal diferencia del control ecográfico respecto a las gestaciones bicoriales radica en la mayor periodicidad de los controles, realizándose ecografías cada dos semanas con el objetivo de detectar precozmente el síndrome de transfusión feto-fetal y el retraso de crecimiento en caso de que se produzcan.

4.2.1.4.1. Ecografía transvaginal en la detección de gestantes en riesgo de parto prematuro

Las gestaciones gemelares son una población expuesta a un incremento significativo del riesgo de parto prematuro. Por este motivo, de forma rutinaria, se realizan mediciones ecográficas de la longitud cervical cada 2-4 semanas a lo largo de la gestación a partir de la semana 16 de embarazo y hasta la semana 34 con el fin de detectar a pacientes con una longitud cervical acortada y por tanto, expuestas a un mayor riesgo de prematuridad. La medición de la longitud cervical, como se ha comentado con anterioridad, debe realizarse siguiendo unas directrices estrictas (Tabla 15). Las recomendaciones descritas por Andersen en 1991 son las siguientes (Figura 16):²⁵⁰

Tabla 15.- Condiciones necesarias para la correcta evaluación cervical

Vejiga urinaria vacía para evitar elongación del cérvix
Piernas en abducción para permitir movilidad durante la ecografía
Colocación de la sonda transvaginal hacia el fórnix vaginal anterior para asegurar la vista sagital del cérvix
Identificación en la imagen de orificio cervical interno (OCI), orificio cervical externo (OCE), canal cervical y mucosa endocervical. Ésta se utilizó para definir el nivel del OCI
Ausencia de presión sobre cérvix, para evitar distorsiones de la medición
Magnificación de la imagen para que el cérvix ocupase el 75% del monitor

4.2.1.4.3. Parámetros estudiados en el presente trabajo

Los parámetros ecográficos estudiados durante la presente investigación se midieron tras recuperar del soporte informático del centro las imágenes ecográficas de las ecografías transvaginales realizadas de forma rutinaria en el segundo trimestre.

El programa informático utilizado para recuperar dichas imágenes y realizar las correspondientes mediciones sobre ellas fue Alma CLINIC 2D Viewer Imaging System (versión 5.0).

Para ser considerada una imagen de calidad debían cumplirse los siguientes criterios:

- Imagen nítida.
- Vejiga urinaria vacía.
- Imagen aumentada ocupando aproximadamente el 75% de la pantalla.
- Visualización de al menos 3 cm de segmento uterino.
- Correcta visualización del orificio cervical interno y externo.

Los parámetros ecográficos estudiados en el presente trabajo se detallan a continuación.

1. Longitud cervical

La determinación ecográfica de la LC se realizó midiendo la distancia entre el orificio cervical externo y el orificio cervical interno.¹⁶³

Para ello los calipers se colocan en los puntos más externos en los que se yuxtaponen las paredes cervicales. A pesar de que dicha medición estaba ya realizada, se volvió a medir sobre la imagen recuperada mediante la técnica ahora mismo descrita (Figura 17).

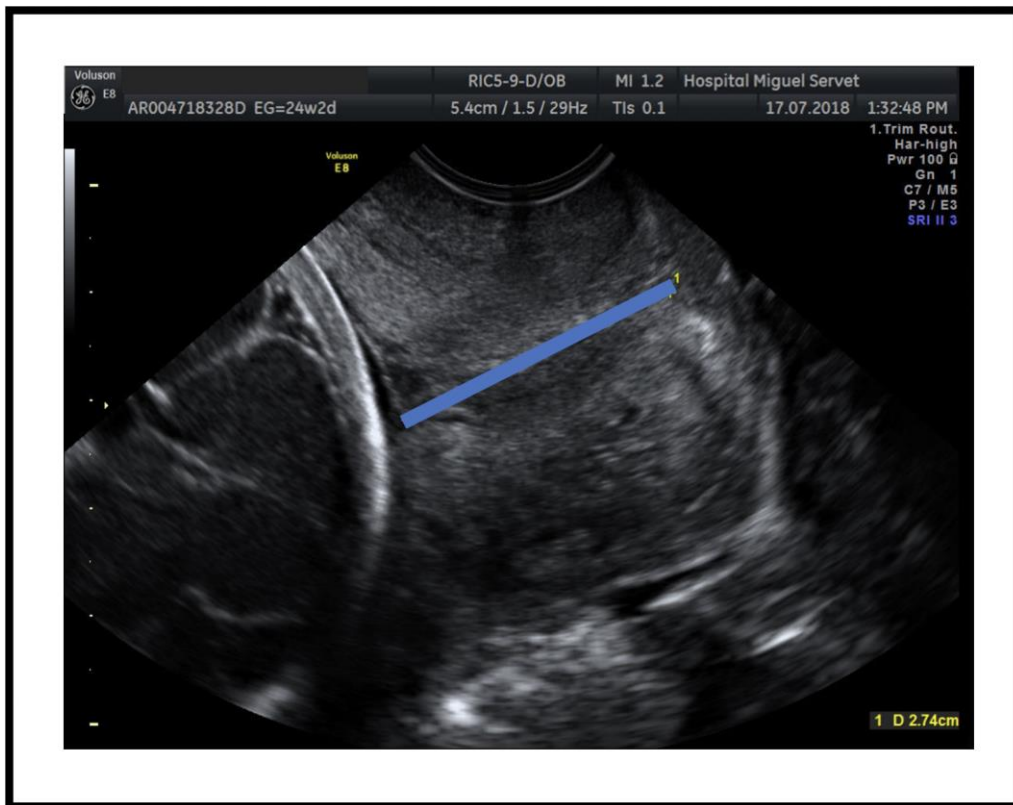


Figura 17.- Medición de la longitud cervical

2. Ángulo uterocervical anterior

Es aquel ángulo formado entre la pared anterior uterina y la línea que determina el canal endocervical.

Su medición se realizó trazando dos líneas: la primera corresponde a la línea trazada entre el orificio cervical interno y el externo. La segunda línea se trazó desde la parte más interna del orificio cervical interno hasta el segmento uterino (Figura 18). El ángulo formado por ambas líneas era medido mediante una herramienta para este fin disponible en el programa informático utilizado para la visualización y medición de las imágenes.

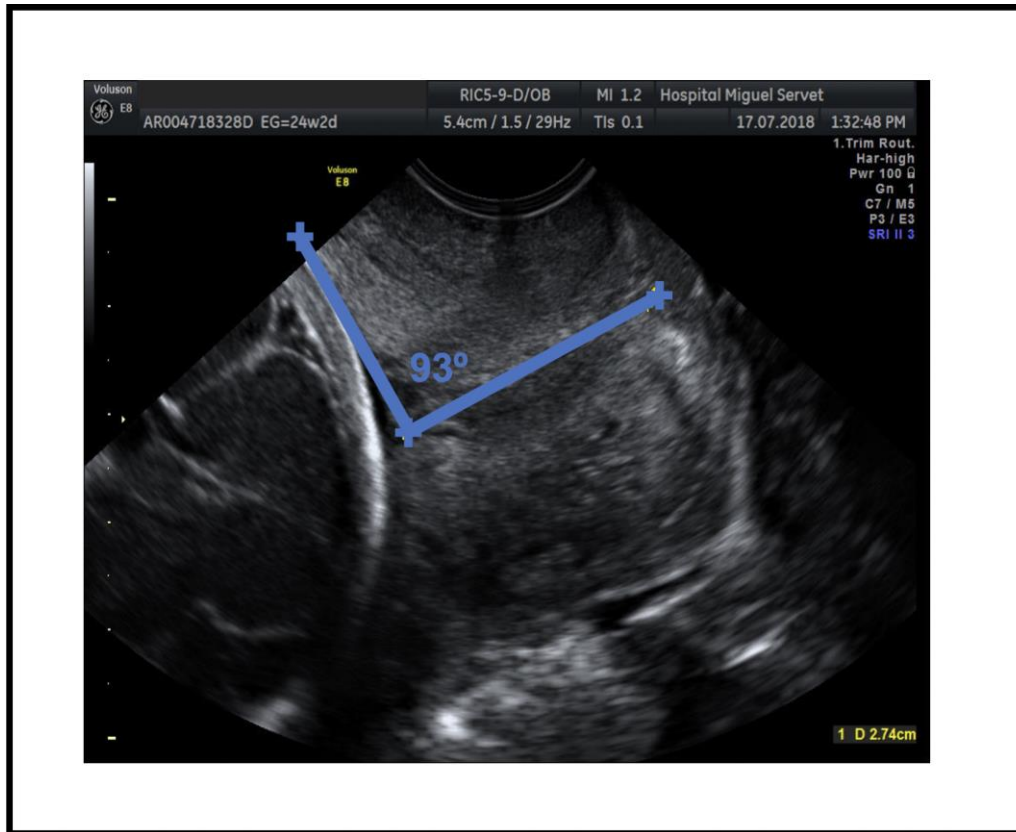


Figura 18.- Medición del ángulo uterocervical.

En casos de embudización o “funneling”, el primer trazo medirá el cérvix restante y el segundo trazo discurrirá desde la parte más interna de la medición de la LC hasta el segmento uterino inferior (Figura 19).

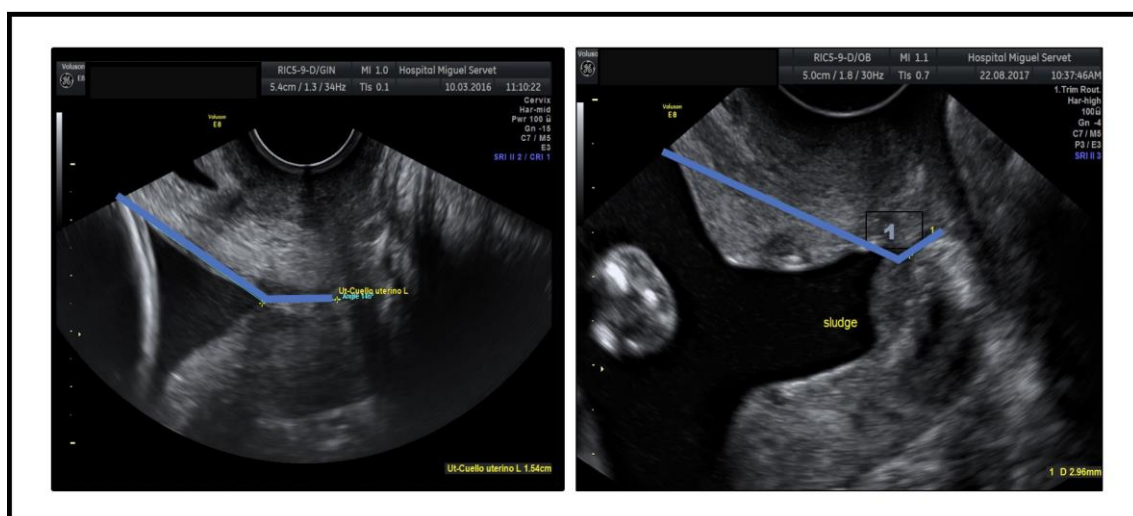


Figura 19.- Medición del ángulo uterocervical en caso de funneling

4.2.1.5. Finalización de la gestación y asistencia al parto

Las gestaciones gemelares no complicadas en nuestro centro son finalizadas a las 38 semanas de gestación en caso de que el parto no se haya desencadenado espontáneamente.

Cuando la gestante es ingresada, por complicaciones durante el embarazo o para la finalización del mismo por haber alcanzado las 38 semanas de gestación, el obstetra completa los datos de la historia clínica cumplimentada a lo largo del control gestacional en las consultas de la Unidad de Medicina Materno-Fetal. Todos los datos referentes a la evolución clínica hospitalaria y a los tratamientos aplicados durante el ingreso son consignados en las hojas destinadas a tal efecto. Toda la información sobre la gestación y el parto de las pacientes (independientemente del desencadenamiento espontáneo o la inducción del mismo), debe recogerse en el correspondiente partograma. Asimismo, se proporcionará a la paciente un informe de alta con los principales datos de la gestación y el parto.

- **Partograma:** en él se recoge información sobre el tipo de gestación gemelar, la presentación de ambos fetos, si el parto se ha desencadenado de forma espontánea o ha sido inducido y con qué medicación, la edad gestacional y los factores de riesgo. Asimismo, el partograma refleja la progresión del parto (dilatación cervical, plano de Hodge en el que se encuentra la presentación fetal), la hora de rotura de bolsa y tipo de líquido amniótico, la intensidad y frecuencia de las contracciones uterinas, las constantes maternas (tensión arterial, pulso, temperatura y diuresis) y la medicación administrada. Una vez realizado el parto, se incluyen datos sobre el tipo de parto (eutócico, instrumental, parto de nalgas, gran extracción, versión interna y gran extracción), la indicación de tocurgia, el sexo del neonato, la puntuación del Test de Apgar, el peso, la edad gestacional, la exploración física completa al nacimiento y la necesidad de maniobras de reanimación al recién nacido. Igualmente, aparecen reflejadas las incidencias durante la monitorización de ambos fetos y aquellas sucedidas durante el puerperio inmediato, la necesidad de administración de fármacos durante este periodo y el control de constantes, sangrado e involución uterina de la paciente. Este partograma también es cumplimentado en casos de cesáreas electivas.

- **Informe de alta:** es un documento en el que se precisa el número de fetos, el inicio del parto (espontáneo o inducido) y en caso de ser inducido, su indicación. También recoge información sobre la duración de la dilatación y del expulsivo, la presentación de ambos fetos, la finalización del parto y la indicación en casos de realización de un parto instrumental o una cesárea. También se incluyen datos sobre el tipo de anestesia. En cuanto a los datos neonatales, se recoge el peso y edad gestacional de los recién nacidos, la puntuación en el test de Apgar y el pH arterial de cordón.

En aquellos casos en los que el puerperio transcurrió sin incidencias, la duración media del ingreso fue de 48 horas en casos de parto vaginal y de 4-5 días en caso de finalización mediante cesárea.

En todos los ingresos ocurridos durante el embarazo y en el ingreso con finalización de la gestación, un informe de alta era elaborado por los facultativos del Servicio de Obstetricia, entregado a la paciente y adjuntado a la historia clínica.

4.3. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.3.1. FUENTES DE DATOS

Tras la obtención de la autorización correspondiente por parte del Servicio de Archivos e Historias Clínicas del Hospital Universitario Miguel Servet, se realizó una revisión de las historias clínicas de las pacientes con gestaciones gemelares cuyo parto fue atendido en nuestro centro entre octubre de 2014 y diciembre de 2018, ambos meses incluidos. De este modo, se pudieron recoger en la base de datos diseñada para la presente tesis, todas las variables a analizar.

Se llevó a cabo una revisión minuciosa y pormenorizada de las historias clínicas de las pacientes incluidas en el estudio, con el objetivo de obtener la información necesaria para el posterior análisis estadístico.

4.3.2. ALMACÉN Y SOPORTE DE LA INFORMACIÓN

Para la recogida de datos de las historias clínicas de las pacientes de la presente tesis, se diseñó una ficha específica de recogida de datos. Se recogieron los datos del control gestacional y el parto de todos los partos gemelares asistidos en nuestro centro durante el periodo de estudio. Tras ello, se excluyeron del estudio aquellas pacientes que no cumplieran los criterios de inclusión.

Toda la información obtenida fue transcrita a una base de datos informática creada para el desarrollo de la presente investigación, utilizando la aplicación IBM Statistics Process Social Sciences 22.0 para Mac (Copyright© SPSS Inc, 2013), que permitió su posterior análisis estadístico.

4.3.3. VARIABLES DEL ESTUDIO

4.3.3.1. Variables epidemiológicas, antecedentes médico-obstétricos

En el grupo de variables epidemiológicas se incluyen aquellas que aportan información sobre datos socio-demográficos de la paciente, antecedentes médicos y quirúrgicos de interés y antecedentes reproductivos.

- Edad materna en años en el momento del parto (variable cuantitativa discreta).
- Talla materna (variable cuantitativa discreta).
- Raza materna (variable cualitativa nominal no dicotómica).
- Consumo de tabaco (variable cualitativa dicotómica).
- Gestaciones previas:
 - o Paridad (variable cualitativa dicotómica).
 - o Cesárea previas (variable cualitativa dicotómica).
 - o Abortos previos: se definió el aborto como la pérdida gestacional por debajo de las 24 semanas de gestación o un peso inferior a los 500 gramos (variable cualitativa dicotómica).
 - o Partos prematuros previos: desencadenamiento espontáneo del trabajo de parto con nacimiento de un recién nacido por debajo de las 37 semanas de gestación, excluyendo aquellas finalizaciones prematuras por indicación médica (variable cualitativa dicotómica).
- Antecedente de conización previa (variable cualitativa dicotómica).

4.3.3.2. Variables del curso gestacional

En este apartado se incluyeron variables que aportaban datos sobre los factores de riesgo de la gestación actual. Estas variables fueron codificadas como variables cualitativas dicotómicas (Si/No) o como variables cuantitativas continuas. Para su definición se utilizaron las definiciones propuestas por el Grupo de Trabajo sobre Asistencia a la Patología Obstétrica de la Sección de Medicina Perinatal de la SEGO (<http://www.sego.es/secciones/medicinaperinatal>).

- Peso al inicio y al final de la gestación (variables cuantitativas continuas).
- Incremento ponderal a lo largo de la gestación (variable cuantitativa continua).
- Índice de masa corporal (IMC) al inicio y al final de la gestación (variables cuantitativas continuas).
- Inicio gestacional: gestación espontánea, mediante estimulación de la ovulación, inseminación artificial u obtenida mediante fecundación in vitro (FIV) o inyección intracitoplasmática (ICSI) (variable cualitativa nominal no dicotómica). En el caso de gestaciones tras FIV: FIV-Ovocitos propios o FIV- Donación de ovocitos (variable cualitativa nominal dicotómica).
- Corionicidad: gestación gemelar monocorial-biamniótica o bicorial-biamniótica (variable cualitativa nominal dicotómica).
- Diabetes pregestacional o gestacional: se definió como diabetes gestacional aquella detectada durante la gestación por una prueba positiva de sobrecarga oral de glucosa, precedida o no por un test de O'Sullivan patológico. Se definió como diabetes pregestacional aquella diabetes diagnosticada antes del embarazo (variable cualitativa dicotómica).
- Enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE): incluyendo preeclampsia (tensión arterial igual o mayor de 140/90 mmHg acompañada de proteinuria y/o edemas, después de la semana 20 de gestación), hipertensión arterial crónica (hipertensión presente antes de la gestación o diagnosticada antes de la semana 20) (Variable cualitativa dicotómica).
- Utilización de pesario obstétrico durante la gestación (variable cualitativa dicotómica).
- Utilización de cerclaje cervical durante la gestación (variable cualitativa dicotómica).
- Ingreso y tocolisis durante la gestación por amenaza de parto prematuro (variable cualitativa dicotómica).

4.3.3.3. Variables ecográficas

- Disponibilidad de datos de LC y AUC en semana 20 y 24 (variable cualitativa dicotómica).
- Longitud cervical en ecografía transvaginal realizada en torno a la semana 20 de gestación (rango de medición desde la semana 18⁺⁰ hasta la semana 20⁺⁶) (variable cuantitativa continua).
- Longitud cervical en ecografía transvaginal realizada en torno a la semana 24 de gestación (rango de medición desde la semana 22⁺⁰ hasta la semana 25⁺⁶) (variable cuantitativa continua).
- Ángulo uterocervical en ecografía transvaginal realizada en torno a la semana 20 de gestación (rango de medición desde la semana 18⁺⁰ hasta la semana 20⁺⁶) (variable cuantitativa continua).
- Ángulo uterocervical en ecografía transvaginal realizada en torno a la semana 24 de gestación (rango de medición desde la semana 22⁺⁰ hasta la semana 25⁺⁶) (variable cuantitativa continua).
- Cambio en la LC entre la semana 20 y 24 (aumento/disminución) (variable cuantitativa continua).
- Cambio en el AUC entre la semana 20 y 24 (variable cuantitativa continua).

4.3.3.4. Variables relacionadas con el parto

- Edad gestacional en el momento del parto (variable cuantitativa discreta).
- Parto a una edad gestacional inferior a las 28⁺⁰ semanas (variable cualitativa dicotómica).
- Parto a una edad gestacional inferior a las 32⁺⁰ semanas (variable cualitativa dicotómica).
- Parto a una edad gestacional inferior a las 34⁺⁰ semanas (variable cualitativa dicotómica).
- Tipo de parto: parto vaginal/ cesárea (variable cualitativa dicotómica).

4.3.3.5. Datos neonatales

- Peso al nacimiento del primer gemelo (variable cuantitativa continua).
- Peso al nacimiento del segundo gemelo (variable cuantitativa continua).

4.3.4. ESTADÍSTICA

4.3.4.1. Cálculo del tamaño muestral

Para llevar a cabo el cálculo se utilizó la fórmula del cálculo del tamaño muestral en estudios de cohortes para la comparación de dos proporciones independientes.

El cálculo se realizó para un nivel de significación alfa de 0.05 (seguridad del 95%) y un poder estadístico del 80% ($1-\beta$) que permitieran detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre la proporción de parto prematuro por debajo de las 28 semanas en el grupo de pacientes con AUC > 120 grados en la semana 20 y las pacientes con un AUC igual o inferior a 120 grados. La proporción esperada de parto prematuro por debajo de las 28 semanas para el grupo de AUC > 120 grados en semana 20 era de 0.005 y para el grupo de AUC < 120 grados de 0.15. Al tratarse de un estudio retrospectivo, la tasa de pérdidas de seguimiento se consideró del 0%.

Los datos utilizados se obtuvieron a partir de los resultados preliminares obtenidos en una muestra de 177 pacientes de un estudio previo realizado en el mismo centro, cuyos resultados se asemejan a los publicados en la literatura científica revisada.

Tras la aplicación de estas condiciones, se requería el análisis de una muestra de 282 sujetos en el grupo de AUC < 120 grados medido en semana 20 y una muestra de 56 sujetos en el grupo de AUC > 120 grados. Finalmente, se analizaron los datos de 285 pacientes con AUC < 120 grados y 66 pacientes con un AUC > 120 grados en semana 20.

4.3.4.2. Estadística DESCRIPTIVA

En primer lugar, se llevó a cabo una descripción general de la muestra seleccionada incluyendo características demográficas, antecedentes médicos, quirúrgicos, obstétricos y reproductivos de la población seleccionada. Asimismo, se realizó una descripción de las características gestacionales de las gestaciones gemelares seleccionadas.

Posteriormente, se analizaron las mismas variables en dos grupos diferenciados según la edad gestacional al parto inferior o superior a las 28 semanas de gestación.

Para el análisis de las variables cualitativas se elaboraron gráficos y tablas con el objetivo de mostrar la distribución de frecuencias y se presentaron los recuentos de dichas frecuencias en forma de proporciones o porcentajes.

En el caso de las variables cuantitativas, se utilizaron medidas de tendencia central incluyendo la media, la moda y los parámetros de posición. La información sobre la distribución de las variables fue obtenida mediante las medidas de dispersión (rango, desviación media, mediana, varianza y desviación típica).

4.3.4.3. Estadística INFERENCIAL

El objetivo de esta investigación fue evaluar el valor predictivo del AUC medido en el segundo trimestre de gestación para predecir parto prematuro a edades gestacionales correspondientes a una prematuridad extrema, es decir, inferior a 28 semanas.

Con la finalidad de determinar qué características maternas y fetales podrían encontrarse asociadas estadísticamente con un parto prematuro por debajo de la semana 28, se procedió a realizar un análisis mediante el uso de las pruebas estadísticas adecuadas al tipo de variable examinada. En todas las pruebas estadísticas, se tomó como valor de referencia de la significación una $p < 0.05$. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa informático IBM SPSS 22.0.

❖ MODELOS BIVARIANTES

Para la comparación de dos variables cualitativas, y en caso de que las frecuencias esperadas fueran superiores a 5, el test estadístico de Chi Cuadrado de Pearson fue la prueba de primera elección. La prueba estadística exacta de Fisher se utilizó cuando alguna de las frecuencias esperadas fuese inferior a 5.

En la comparación de dos variables cuantitativas se comprobó si las variables seguían una distribución normal mediante el test estadístico de Kolmogorov-Smirnov. En el caso de variables cuantitativas con distribución normal se optó por el coeficiente de correlación de Pearson. Sin embargo, en el caso contrario el coeficiente utilizado fue el coeficiente Rho de Spearman.

En el caso de comparar una variable cualitativa con otra cuantitativa, se evaluó en primer lugar la normalidad de la variable cuantitativa mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. En los casos en los que se comparaba una variable cuantitativa con distribución normal y una variable cualitativa dicotómica, se utilizó la prueba t de Student-Fisher. En aquellos casos en los que la variable cuantitativa no seguía una distribución normal y la otra variable era cualitativa dicotómica se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Finalmente, se realizó el análisis de curvas ROC para las variables cuantitativas de evaluación cervical durante el segundo trimestre (LC y AUC) con el fin de seleccionar el mejor punto de corte para la predicción de parto prematuro. Posteriormente, se calcularon los valores predictivos para ambas mediciones para predecir prematuridad por debajo de la semana 28, 32 y 34.

❖ MODELOS MULTIVARIANTES

Finalmente, se llevó a cabo un análisis multivariante, para lo cual se utilizaron los siguientes test estadísticos:

- Regresión logística

En el caso de variables dependientes de categórica dicotómica, se obtuvo para cada variable independiente un coeficiente de regresión (β). A partir de dicho cociente se pudo obtener la odds ratio (OR) de cada una de las variables ($OR = \text{exponencial de } \beta$).

Sin embargo, las variables categóricas con más de dos categorías, fueron transformadas en un número (c-1) de variables antes de ser introducidas en el modelo, siendo "c" el número de valores o de categorías distintas de dicha variable.

En el caso de variables independientes cuantitativas, dicho OR correspondió al riesgo de tener el resultado o efecto evaluado para un determinado valor (x) respecto al valor disminuido en una unidad (x-1). Los OR se presentaron con sus intervalos de confianza al 95% y todos ellos fueron ajustados por las variables incluidas en el modelo.

Por otra parte, se calculó el coeficiente de determinación (R^2 de Nagelkerke) para evaluar la validez del modelo y para estimar la proporción de varianza de la variable dependiente explicada por las variables predictoras. Asimismo, se utilizó la prueba de Hosmer o Lemeshow para evaluar la bondad del ajuste de un modelo de regresión logística. En esta prueba de bondad de ajuste lo que se desea es que no haya significación.

- Regresión lineal múltiple

En caso de variables dependientes cuantitativas, se obtuvieron los coeficientes de regresión correspondientes a cada variable independiente. Dichos coeficientes de regresión fueron interpretados como el cambio medio en el valor de la variable dependiente por cada unidad de cambio de la variable independiente ajustado por el resto de variables independientes incluidas en el modelo. Se obtuvieron los intervalos de confianza de dichos coeficientes.

Por otra parte, se utilizó el Coeficiente de Determinación (R^2) para cuantificar el ajuste del modelo lineal. Dicho coeficiente comparó lo explicado por la regresión con la variabilidad total de la variable dependiente, y se interpretó como el porcentaje de la variabilidad total de la variable dependiente que fue explicada por las variables independientes.

El fenómeno de la autocorrelación hace que se consideren como relevantes variables que no lo son para el modelo. Para detectar dicho fenómeno se utilizó el estadístico de Durbin-Watson. En caso de que el valor de este estadístico sea 0, se considera que existe una autocorrelación perfecta positiva. Si dicho valor se aproxima a dos, se interpreta que no hay autocorrelación y si su valor es 4, se considera que existe autocorrelación perfecta negativa. Finalmente se realizó un análisis de la normalidad de los residuales.

Por último, se realizó una evaluación de la multicolinealidad mediante el análisis de la tolerancia y del factor de inflación de la varianza, ambos estadísticos de colinealidad. Se consideró que existía multicolinealidad en caso de que la tolerancia se aproximara a cero y el factor de inflación de la varianza fuera mayor de dos.

5. RESULTADOS

5.1. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, desde octubre de 2014 hasta diciembre de 2018, el número total de partos gemelares atendidos en nuestro centro fue de 576. Del total de partos, 152 fueron excluidos del análisis por no cumplir los criterios de inclusión.

Como podemos observar, el número de partos gemelares se ha mantenido prácticamente estable en los últimos años, en torno al 3.5%. En la Tabla 16 se muestra la evolución del número de partos totales y del número de partos gemelares en los años de estudio en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Tabla 16.- *Número de partos y distribución en función del número de fetos, asistidos en el HUMS de Zaragoza durante el periodo de estudio*

Año	Número de partos	Número de partos gemelares
2014	4 124	148
2015	4 046	144
2016	3 908	137
2017	3 761	134
2018	3 613	129
Total	19 452	692

Para facilitar la exposición de los datos de la presente tesis se ha realizado la diferenciación de la fase descriptiva del análisis estadístico de la fase inferencial.

5.2. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

5.2.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS Y ANTECEDENTES MÉDICOS Y OBSTÉTRICOS

Dentro de este grupo de variables se incluyeron características epidemiológicas como la edad materna en el momento del parto, la raza, la talla y el hábito tabáquico, así como los antecedentes médicos, obstétricos, ginecológicos y reproductivos de la paciente incluyendo la existencia del antecedente de parto prematuro previo. Dichos datos fueron recogidos mediante la anamnesis y revisión posterior de la historia clínica (Tabla 17).

Tabla 17.- *Tabla de distribución de frecuencias de variables epidemiológicas y socio-demográficas*

Variables	
Edad materna (años) ^Ω	35 (5)
Talla materna (cm) ^Ω	165 (9)
Raza materna [†]	
- Caucásica	377 (88.9)
- Negra	4 (0.9)
- Latina	11 (2.6)
- Asiática	1 (0.3)
- Árabe	9 (2.1)
- Otras	22 (5.2)
Consumo de tabaco [†]	50 (11.8)
Nulíparas [†]	326 (76.9)
Cesárea previa [†]	22 (5.2)
Abortos previos [†]	130 (30.7)
Partos prematuros espontáneos previos [†]	3 (0.7)
Conización cervical [†]	12 (2.8)

^Ω Expresado como mediana (rango).

[†] Expresado como n (porcentaje).

Con respecto a la edad materna en el momento de la fecha de parto, podemos evidenciar a partir del estudio descriptivo cómo la mediana de edad de las pacientes del estudio fue de 35 años con un rango intercuartílico de 5 años. La mediana de la talla materna fue de 165 cm con un rango intercuartílico de 9 cm.

Como podemos observar, la raza más prevalente entre las pacientes incluidas en el estudio era la raza caucásica (88.9%). Por otra parte, un 11.8% de las gestantes afirmaron ser consumidoras de tabaco en la primera visita de seguimiento gestacional.

En cuanto a los antecedentes obstétricos y ginecológicos, el 76.9% de las gestantes eran nulíparas, un 5.2% presentaba el antecedente de una cesárea en una gestación anterior y el 30.7% de las pacientes incluidas en el estudio presentaba antecedente de al menos un aborto voluntario o espontáneo de primer trimestre como antecedente reproductivo.

Por otra parte, debido a que el antecedente personal de un parto prematuro en una gestación anterior ha sido relacionado con el incremento del riesgo de prematuridad en embarazos posteriores, dicho dato fue recogido en nuestro estudio. Se definió el parto prematuro espontáneo como el nacimiento por desencadenamiento espontáneo del trabajo de parto de un recién nacido por debajo de las 37 semanas de gestación, excluyendo aquellas finalizaciones prematuras de la gestación por indicación médica. Únicamente el 0.7% de las pacientes incluidas presentaba antecedente de un parto prematuro en una gestación previa.

Por último, el antecedente de conización cervical (especialmente cuando son amplias o cuando existe antecedente de varias conizaciones previas a la gestación) también ha sido asociado con el riesgo de prematuridad, por lo que dicho dato clínico también fue recogido en la historia clínica de la paciente. El 2.8% de las gestantes del estudio presentaban el antecedente de una conización.

5.2.2. VARIABLES DEL CURSO GESTACIONAL

En este grupo de variables se incluyeron el peso materno al inicio y al final de la gestación, el incremento ponderal, el IMC, el tipo de gestación y el uso de TRA.

Asimismo, en este apartado se recogió la existencia de patología gestacional como la diabetes y los trastornos hipertensivos. Dichos datos se obtuvieron mediante la revisión minuciosa de la historia clínica de las pacientes.

5.2.2.1. Peso materno

En la mayoría de las pacientes incluidas en la base de datos que sustenta la presente tesis, se pudieron obtener datos sobre el peso a partir de la revisión de la historia clínica. La falta de estos datos (peso inicial, peso final y cambio ponderal) se debió en algunos casos a la derivación desde otro centro público o privado sin aportar información sobre el peso a lo largo de la gestación o la talla materna. Los datos sobre el peso materno durante la gestación se recogen en la Tabla 18.

Tabla 18.- Medidas de tendencia central de variables relacionadas con el peso materno

	Medida de tendencia central
Peso materno inicial (kg) (n=404) ^Ω	63.7 (15.1)
Peso materno final (kg) (n=383) ^Ω	76 (16)
Incremento ponderal (kg) (n=377) [¥]	12.52 ± 4.824
IMC inicial (kg/m²) (n=381) ^Ω	23.76 (5.39)
IMC final (kg/m²) (n=360) [¥]	28.88 ± 4.46

IMC: índice de masa corporal

^Ω Expresado como mediana (rango).

[¥] Expresado como media ± desviación típica.

El incremento ponderal medio fue de 12.52 kilogramos con un mínimo de 0 y un máximo de 33 kg. La mediana del IMC al inicio de la gestación fue de 23.76 kg/m² y la media del IMC al término del embarazo fue de 28.88 kg/m².

5.2.2.2. Inicio gestacional, corionicidad y complicaciones médicas

Las técnicas de reproducción asistida son responsables de una parte importante de las gestaciones múltiples. En la Tabla 19 se muestra la distribución de frecuencias en cuanto al inicio gestacional. Como podemos observar, la mayor parte de las gestaciones cuyos partos fueron atendidos en nuestro centro durante el periodo de estudio fueron secundarias a tratamientos de FIV o FIV-ICSI (56.8%), siendo solamente un 36.6% gestaciones espontáneas. Dentro de las gestaciones gemelares obtenidas mediante FIV/ICSI, un 25.72% (n=62) fueron obtenidas mediante donación de ovocitos y el 74.28% restante (n=179) mediante ovocitos propios (Figura 20).

Por otra parte, podemos observar que el 88.2% de las gestaciones incluidas en nuestro estudio eran gestaciones bicoriales, ya que son el subtipo más prevalente de gestación gemelar. El 11.8% restante correspondía a gestaciones monocoriales biamnióticas ya que las gestaciones monoamnióticas fueron excluidas del análisis debido a que en nuestro centro son finalizadas por indicación médica de manera prematura por riesgo de entrecruzamiento de cordones umbilicales y muerte fetal (Tabla 19).

Finalmente, se recogieron datos sobre dos patologías médicas que pueden complicar el curso gestacional: la diabetes pregestacional o gestacional y la enfermedad hipertensiva del embarazo. Únicamente dos de las pacientes incluidas en el estudio (0.47%), presentaban una diabetes diagnosticada antes del inicio de la gestación. Sin embargo, la diabetes gestacional complicó el 16% de las gestaciones incluidas en nuestro estudio.

En cuanto a la enfermedad hipertensiva, el 10.1% de las gestaciones analizadas presentaron algún trastorno hipertensivo durante la gestación (preeclampsia, hipertensión gestacional transitoria, hipertensión crónica) (Tabla 19). Sin embargo, ninguno de estos casos de diabetes o trastornos hipertensivos fue causa de finalización del embarazo de forma prematura ya que los casos en los que una patología médica condicionó la necesidad de finalización precoz de la gestación fueron excluidos del estudio.

Tabla 19.- *Tabla de distribución de frecuencias de variables sobre el curso gestacional*

Variables del curso gestacional (n=424)	n	%
Inicio gestacional		
Esponáneo	155	36.6
IAC/IAD	23	5.4
FIV o FIV-ICSI	241	56.8
Ovocitos propios	179	74.3
Donación de ovocitos	62	25.7
Inducción de la ovulación	5	1.2
Corionicidad		
Bicorial/biamniótico	374	88.2
Monocorial/biamniótico	50	11.8
Diabetes pregestacional	2	0.47
Diabetes gestacional	68	16
A1 (control con dieta)	46	67.7
A2 (control con insulina)	22	32.3
Enfermedad hipertensiva del embarazo	43	10.1

IAC: Inseminación artificial conyugal; IAD: Inseminación artificial con semen de donante; FIV: Fecundación in vitro; ICSI: Inyección intracitoplasmática

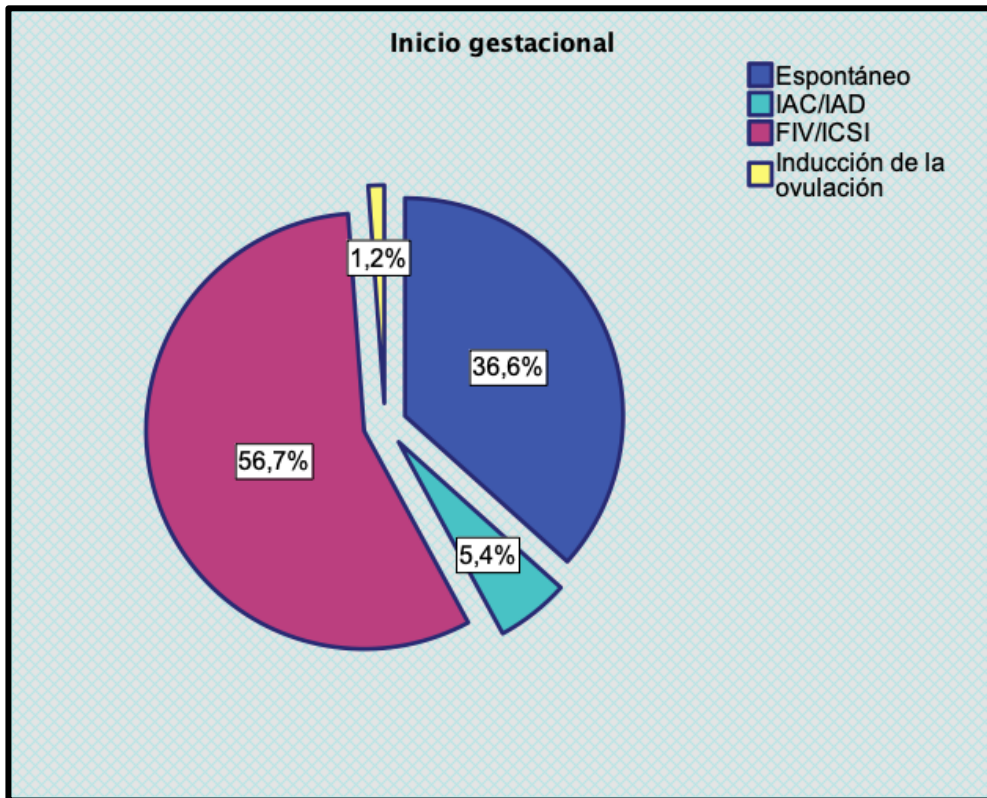


Figura 20.- Gráfico de sectores con la distribución en función del inicio gestacional

5.2.2.3. Pesario obstétrico

Del total de 424 pacientes incluidas en el presente estudio, 42 pacientes (9.9%) fueron portadoras de un pesario obstétrico debido a un acortamiento cervical durante la gestación.

De las pacientes diagnosticadas de acortamiento cervical ($LC < 25$ mm) en la ecografía morfológica realizada en torno a la semana 20, el 77.8% fueron tratadas mediante un pesario obstétrico para la prevención del parto prematuro y en el 22.2% restante se optó por la abstención terapéutica.

Un total de 38 pacientes fueron diagnosticadas de un acortamiento cervical hasta las 24 semanas de gestación. De ellas, 28 (73.7%) fueron tratadas mediante un pesario obstétrico. Sin embargo, en el 26.3% restante (10 pacientes), se optó por la abstención terapéutica.

Un total de 14 pacientes fueron diagnosticadas de un acortamiento cervical por encima de la semana 25, indicándose en ellas la colocación de un pesario. Sin embargo, todos los pesarios fueron colocados por debajo de las 28 semanas de gestación.

5.2.2.4. Cerclaje

Únicamente 6 pacientes (1.4%) de nuestro estudio fueron portadoras de un cerclaje a lo largo de la gestación. En cuatro de los casos se trató de un cerclaje de emergencia por prolapso de bolsa amniótica; en un caso se trató de un cerclaje profiláctico realizado en un centro privado ajeno a nuestro hospital y el último caso se trataba de una paciente portadora de un cerclaje de emergencia a la que posteriormente se le colocó un pesario obstétrico (Figura 21).

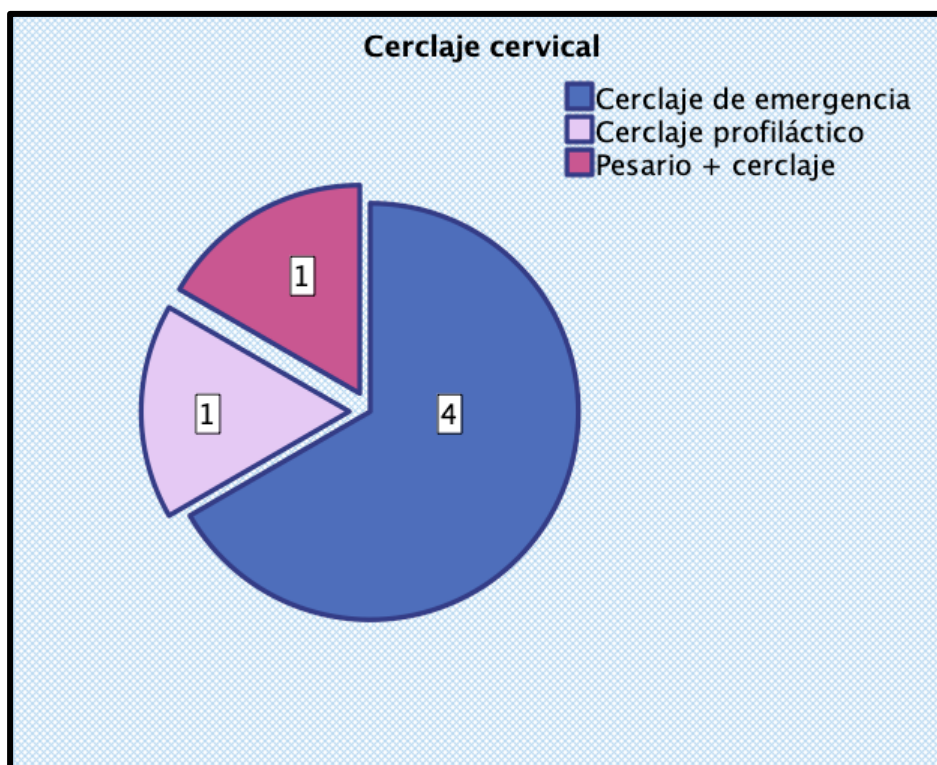


Figura 21.- Gráfico de sectores mostrando la distribución de pacientes en función del tipo de cerclaje cervical

5.2.2.5. Ingreso por amenaza de parto prematuro y tocolisis

El 25.7% de las pacientes de nuestro estudio fueron ingresadas en algún momento de la gestación debido a una amenaza de parto prematuro requiriendo al menos un ciclo de tocolisis y una tanda de maduración pulmonar con corticoides.

5.2.3. VARIABLES ECOGRÁFICAS

Las variables ecográficas de valoración cervical estudiadas fueron las siguientes:

- Medición ecográfica de la LC y el AUC en torno a la semana 20 de gestación (rango de medición desde la semana 18⁺⁰ hasta la semana 21⁺⁶):
 - o Mediana de edad gestacional en la recogida de la medición: 20⁺² semanas.
- Medición ecográfica de la LC y el AUC en torno a la semana 24 de gestación (rango de medición desde la semana 22⁺⁰ hasta la semana 25⁺⁶).
 - o Mediana de edad gestacional en la recogida de la medición: 24⁺² semanas.

5.2.3.1. Disponibilidad de datos

El 98.3% (n=417) y el 97.8% (n=415) de las gestantes incluidas en el estudio disponían del dato sobre la LC en semana 20 y 24 respectivamente. Mediante la búsqueda y revisión de las imágenes y tras descartar aquellas de mala calidad para la medición del AUC, se pudo obtener la medición ecográfica del AUC en la semana 20 y 24 en un total de 350 (82.78%) y 360 (84.9%) pacientes respectivamente. La medición adecuada del AUC en ambas edades gestacionales (semana 20 y 24) se consiguió en un total de 287 pacientes (67.68%). Estos datos se resumen en la Tabla 20.

Tabla 20.- Disponibilidad de datos de LC y AUC en semana 20 y/o 24

Disponibilidad de datos	n	%
LC en semana 20	417	98.3
LC en semana 24	415	97.8
LC en semana 20 y en semana 24	409	96.5
AUC en semana 20	351	82.8
AUC en semana 24	360	84.9
AUC en semana 20 y en semana 24	285	67.7

LC: longitud cervical; AUC: ángulo uterocervical.

5.2.3.2. Medidas de tendencia central de las diferentes mediciones

En la Tabla 21 se muestran las medidas de tendencia central de las diferentes mediciones de LC y AUC en ambas edades gestacionales, semana 20 y semana 24. Asimismo, se evalúan las medidas de tendencia central para el cambio tanto de LC como de AUC entre ambas mediciones.

Como se muestra en la Tabla 21, la LC media en la semana 20 de gestación fue de 38.92 mm. Sin embargo, la media de LC en la medición de la semana 24 fue ligeramente inferior, de 35.84 mm. El cambio medio que objetivamos entre las dos mediciones fue de -3.10 mm.

La media de las mediciones de AUC en la semana 20 en las pacientes incluidas en nuestro estudio fue de 103.31 grados respecto a 106.58 grados para la medición de la semana 24. El cambio de AUC medio entre ambas mediciones fue de + 3.94 grados.

Tabla 21.- Medidas de tendencia central de las variables de evaluación cervical

	Medidas de tendencia central
LC semana 20 (mm) [‡] (n=417)	38.92 ± 6.739
LC semana 24 (mm) ^Ω (n=415)	37 (9)
AUC semana 20 (grados) [‡] (n=351)	103.31 ± 19.47
AUC semana 24 (grados) [‡] (n=360)	106.58 ± 19.803
Cambio de LC semana 20-24 (mm) ^Ω (n=409)	- 2 (8)
Cambio AUC semana 20-24 (grados) [‡] (n=287)	3.94 ± 22.81

LC: longitud cervical; AUC: ángulo uterocervical.

^Ω Expresado como mediana (rango).

[‡] Expresado como media ± desviación típica.

5.2.4. VARIABLES RELACIONADAS CON EL PARTO

5.2.4.1. Edad gestacional en el momento del parto

La edad gestacional media en el momento del parto fue de 254.76 días, lo que corresponde con 36⁺³ semanas de gestación. La mediana fue de 260 días (37⁺¹ semanas) con un rango de 17 días (249-266 días).

Del total de gestaciones gemelares incluidas en el estudio, un 43.9% dieron a luz de forma prematura (edad gestacional inferior a 37⁺⁰ semanas). En la Tabla 22 se muestra la distribución de frecuencias en función de la edad gestacional al parto inferior o superior a las 28, 32 y 34 semanas de gestación.

Tabla 22.- Distribución de frecuencias en función de la edad gestacional al parto

Edad gestacional al parto (n=424)	n	%
< 28 ⁺⁰ semanas	12	2.8
≥ 28 ⁺⁰ semanas	412	97.2
< 32 ⁺⁰ semanas	23	5.4
≥ 32 ⁺⁰ semanas	401	94.6
< 34 ⁺⁰ semanas	44	10.4
≥ 34 ⁺⁰ semanas	380	89.6

Como queda reflejado en la Tabla 22, el parto a una edad gestacional correspondiente a una prematuridad extrema se produjo únicamente en el 2.8% de las gestantes. El 5.4% de las pacientes sufrió un parto prematuro antes de las 32 semanas de gestación y un 10.4% de las gestantes dio a luz por debajo de las 34 semanas. Es decir, la mayor parte de los nacimientos prematuros corresponden a una prematuridad tardía entre las 34 y 37 semanas (Figura 22).

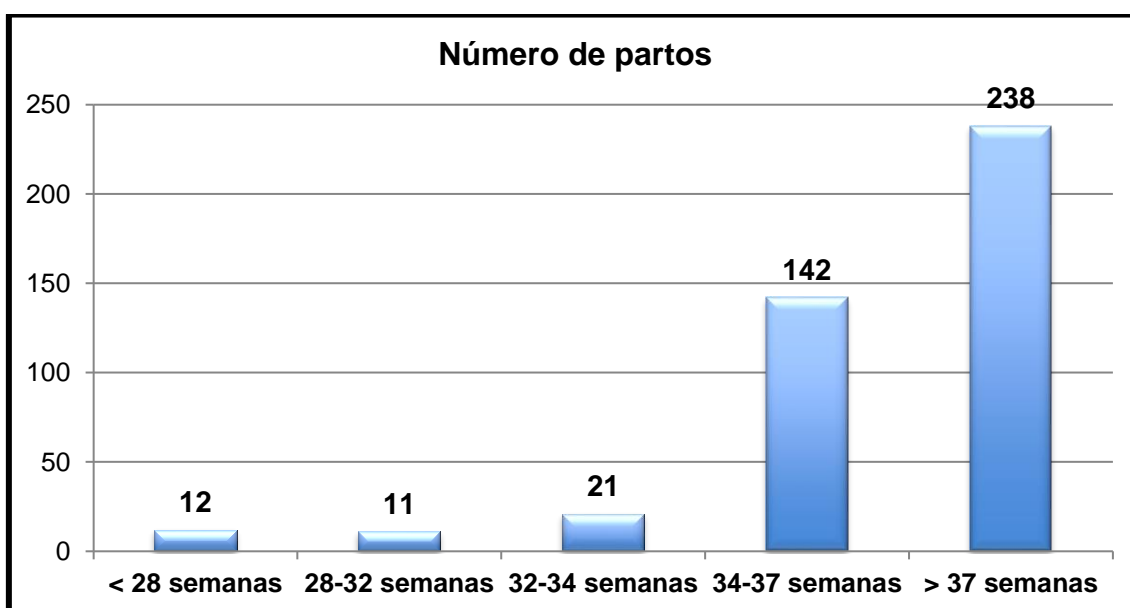


Figura 22.- Gráfico de barras mostrando la distribución de pacientes en función del intervalo de edad gestacional en el momento del parto

5.2.4.2. Tipo de parto

El 53.3% (n=226) de los partos se llevó a cabo por vía vaginal mientras que el 46.7% (n=198) restante requirió la realización de una cesárea.

5.2.5. DATOS NEONATALES

5.2.5.1. Peso al nacimiento

En la Tabla 23 se muestran las medidas de tendencia central del peso al nacimiento de ambos gemelos.

Tabla 23.- Medida de tendencia central del peso de ambos gemelos al nacimiento

Peso al nacimiento	Mediana (g)	Rango intercuartílico (g)
Primer gemelo	2450	585
Segundo gemelo	2400	580

5.3. ANÁLISIS BIVARIANTE

El objetivo principal de este estudio es evaluar la capacidad del ángulo uterocervical para predecir parto prematuro por debajo de las 28 semanas de gestación. Para ello, en este apartado, se realizó un análisis de las características socio-demográficas, del curso gestacional y de la valoración ecográfica cervical en función de la edad gestacional al parto (inferior o superior a 28 semanas de gestación). Los datos se resumen en la Tabla 24.

Como se muestra en la Tabla 24, no se evidenciaron diferencias significativas en ninguna de las variables socio-demográficas ni del curso gestacional entre ambos grupos. Únicamente podemos observar que todas las pacientes cuyo parto se desencadenó de forma inevitable antes de las 28 semanas de gestación presentaron al menos ese episodio de APP precisando tocolisis.

Tabla 24.- Asociación de variables con la edad gestacional al parto

	< 28 semanas (n=12)	≥ 28 semanas (n=412)	p
Características generales			
Raza caucásica †	12 (100)	365 (88.6)	0.215
Edad materna (años) ^Ω	35 (9.5)	35(6)	0.729
Talla materna (cm) ^Ω	163.5 (8.75)	165 (9)	0.180
Peso inicial materno (kg) ^Ω	60.2 (11.3)	64 (15.55)	0.359
IMC pregestacional(kg/m ²) ^Ω	22.98 (4.04)	23.77 (5.48)	0.425
Hábito tabáquico †	3 (25)	47 (11.4)	0.159
Antecedente de conización †	1 (8.3)	11 (2.7)	0.295
Historia reproductiva			
Nuliparidad †	9 (75)	317 (76.9)	0.875
Antecedente de parto prematuro †	0 (0)	3 (0.7)	1.000
Antecedente de aborto †	3 (25)	127 (30.8)	1.000
Cesárea anterior †	0 (0)	22 (5.3)	1.000
Técnicas de reproducción asistida †	6 (50)	263 (63.8)	0.327
FIV/ FIV-ICSI †	6 (50)	234 (56.8)	0.640
Donación de ovocitos †	3 (25)	59 (14.3)	0.396
Características gestacionales			
Corionicidad †			
• Monocorial	2 (16.7)	48 (11.7)	0.641
• Bicorial	10 (83.3)	364 (88.3)	
Peso materno final (kg) ^Ω	69.5 (9.12)	76 (16.6)	0.005
Cambio de peso (kg) [¥]	5.52 ± 3.23	12.71 ± 4.72	<0.001

Diabetes pregestacional †	0 (0)	2 (0.5)	1.000
Diabetes gestacional†	3 (25)	65 (15.8)	0.447
Trastornos hipertensivos †	0 (0)	43 (10.4)	0.620
Pesario obstétrico†	3 (25)	39 (9.5)	0.106
Cerclaje cervical†	1 (8.3)	5 (1.2)	0.159
APP†	12 (100)	97 (23.5)	<0.001
Datos sobre el parto			
Parto vaginal †	1 (8.3)	225 (54.6)	0.002
Cesárea †	11 (91.7)	187 (45.4)	
Peso al nacimiento 1º gemelo (gramos) ^Ω	900 (227)	2460 (555)	< 0.001
Peso al nacimiento 2º gemelo (gramos) ^Ω	805 (192)	2410 (570)	< 0.001

IMC: índice de masa corporal; FIV: fecundación in vitro; ICSI: inyección intracitoplasmática; APP: amenaza de parto prematuro.

† Expresado como n (porcentaje).

^Ω Expresado como mediana (rango).

* Expresado como media ± desviación típica.

Por otro lado, el 23.5% de las gestantes cuyo parto se produjo por encima de la semana 28 presentaron al menos un ingreso por APP con necesidad de tocolisis y maduración pulmonar con corticoides. Sin embargo, se observaron diferencias importantes en las variables de valoración cervical. En la Tabla 25 se muestran las variables ecográficas de valoración del cérvix uterino durante el segundo trimestre y su asociación con la edad gestacional en el momento del parto (inferior o superior a 28 semanas).

En primer lugar, no se encontraron diferencias en la longitud cervical medida en la semana 20 y en la semana 24 entre las pacientes que dieron a luz por debajo o por encima de la semana 28. Sin embargo, podemos observar que el cambio de LC entre las dos mediciones fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con parto por debajo de la semana 28.

Por otro lado, observamos que las pacientes cuyo parto se produjo en edades gestacionales por debajo de las 28 semanas de embarazo, el AUC medido en la semana 20 era significativamente más obtuso que en las pacientes cuyo parto se produjo por encima de dicha edad gestacional (130 y 102.54 grados respectivamente, $p < 0.001$).

De igual manera, las pacientes con parto por debajo de la semana 28 tuvieron un AUC significativamente más obtuso en la semana 24 de gestación que las gestantes con parto por encima de dicha edad gestacional (136.6 y 105.72 grados respectivamente, $p < 0.001$). Sin embargo, cuando evaluamos el cambio de AUC, observamos un mayor cambio entre ambas mediciones en el grupo de pacientes con parto por debajo de las 28 semanas (con una media de 9.8 grados), pero sin que estas diferencias alcancen la significación estadística.

Tabla 25.- Asociación de variables de valoración cervical (LC y AUC) con la edad gestacional al parto inferior o superior a 28 semanas

Valoración cervical en semana 20 y 24	< 28 semanas (n=12)	≥ 28 semanas (n=412)	p
LC semana 20 [¥]	34.18±12.79	39.04±6.48	0.237
AUC semana 20 [¥]	130±12	102.61±19.15	< 0.001
LC semana 24 ^Ω	20 (12)	37(9)	1
AUC semana 24 [¥]	136.6±17.99	105.72±19.19	< 0.001
Cambio de LC entre semana 20 y 24 ^Ω	- 8 (16)	- 2 (8)	0.008
Cambio de AUC entre semana 20 y 24 [¥]	9.86 ± 24.22	3.80 ± 22.80	0.489

^Ω Expresado como mediana (rango).

[¥] Expresado como media ± desviación típica.

5.4. CURVAS ROC

Tras conocer que las pacientes cuyo parto se desencadenó por debajo de las 28 semanas de gestación tenían un AUC significativamente más obtuso que las pacientes con parto por encima de dicha edad gestacional, se elaboraron curvas ROC para evaluar la capacidad de predicción de parto prematuro a tres edades gestacionales diferentes: semana 28, 32 y 34. De igual manera se elaboraron curvas ROC para determinar la capacidad de predicción de la medición ecográfica de la LC.

5.4.1. CURVAS ROC DEL ÁNGULO UTEROCERVICAL

5.4.1.1. Predicción de parto por debajo de la semana 28

El AUC presenta un área bajo la curva para predicción de parto prematuro por debajo de la semana 28 de 0.902 ($p < 0.001$) y de 0.891 ($p < 0.001$) para las mediciones en la semana 20 y 24 de gestación respectivamente (Figura 23, Tabla 26).

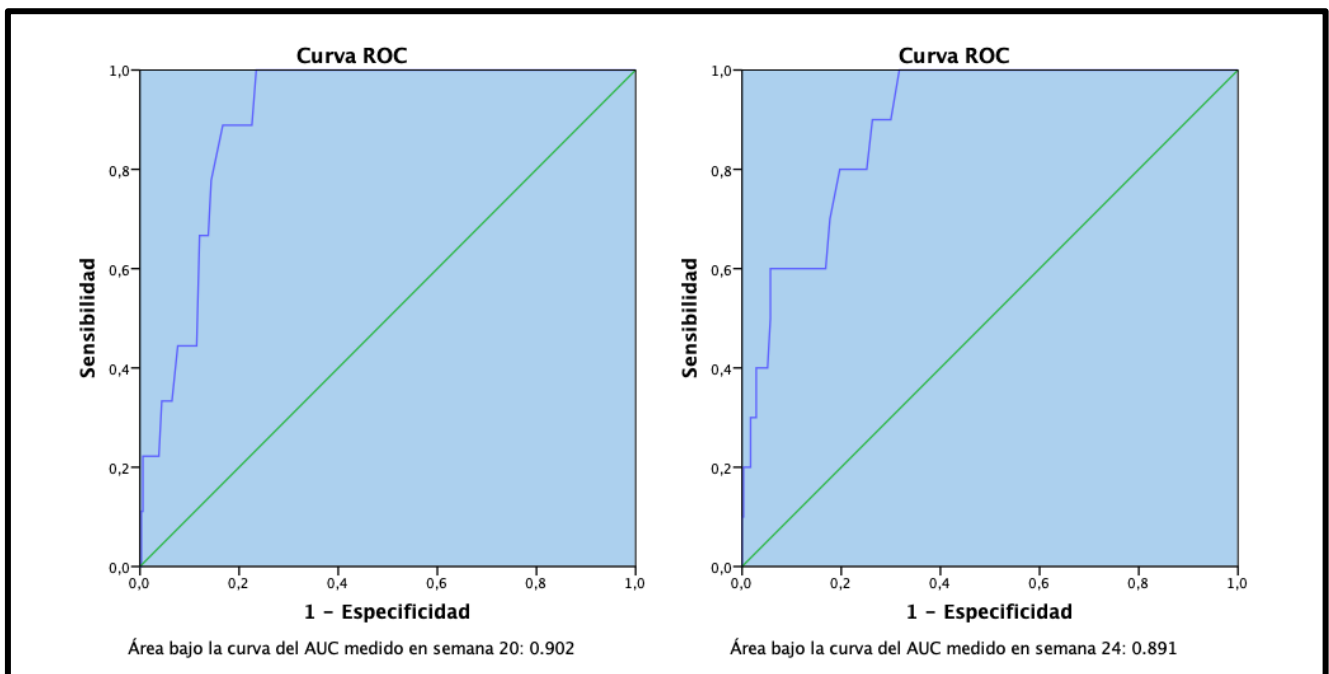


Figura 23.- Curvas ROC del AUC para predicción de parto prematuro por debajo de la semana 28 (izquierda: medición del AUC en semana 20; derecha: medición del AUC en semana 24)

Tabla 26.- Área bajo la curva para predicción de parto prematuro por debajo de la semana 28 de la medición de AUC en semana 20 y 24

	Área bajo la curva	p	Error estándar	IC 95%
Medición 20 SG	0.902	< 0.001	±0.027	0.850-0.954
Medición 24 SG	0.891	< 0.001	±0.036	0.821-0.962

SG: semanas de gestación.

5.4.1.2. Predicción de parto por debajo de la semana 32

El AUC presenta un área bajo la curva para predicción de parto prematuro por debajo de la semana 32 de 0.740 ($p=0.001$) y de 0.721 ($p=0.001$) para las mediciones en la semana 20 y 24 de gestación respectivamente (Figura 24, Tabla 27).

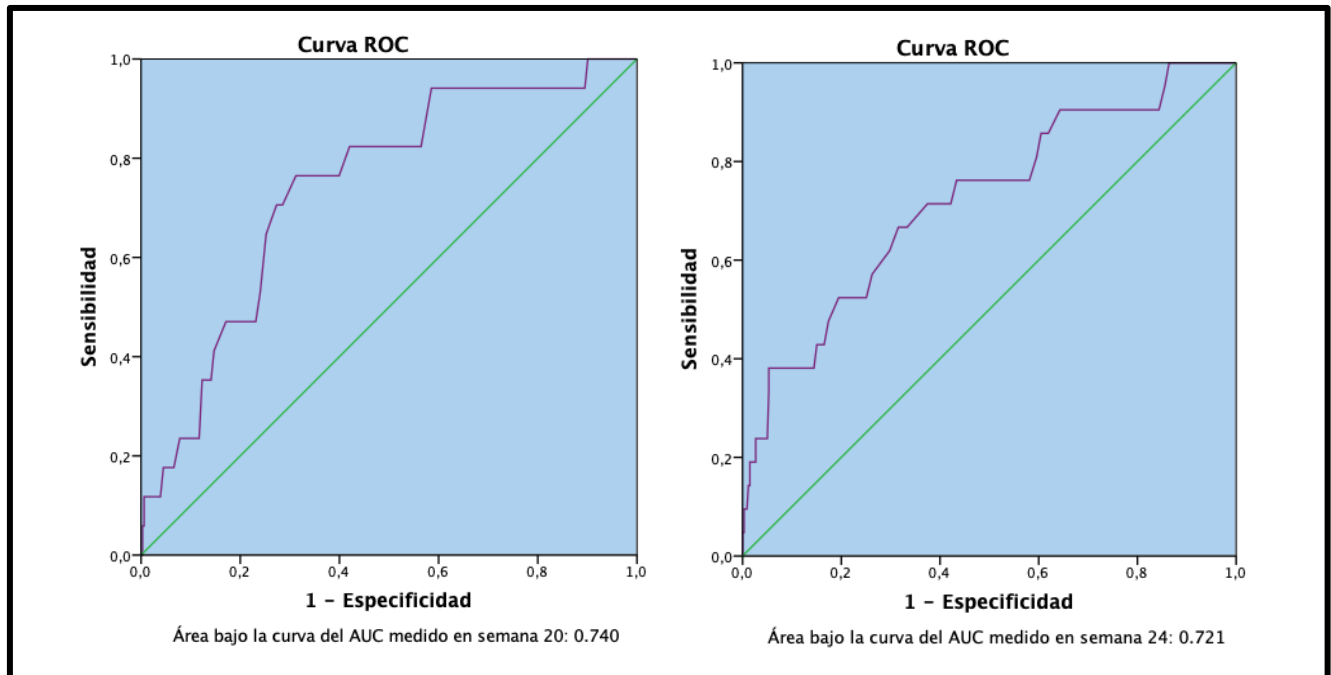


Figura 24.- Curvas ROC del AUC para predicción de parto prematuro por debajo de la semana 32 (izquierda: medición del AUC en semana 20; derecha: medición del AUC en semana 24)

Tabla 27.- Área bajo la curva para predicción de parto prematuro por debajo de la semana 32 de la medición de AUC en semana 20 y 24

	Área bajo la curva	P	Error estándar	IC 95%
Medición 20 SG	0.740	0.001	±0.058	0.627-0.854
Medición 24 SG	0.721	0.001	±0.061	0.601-0.804

SG: semanas de gestación.

5.4.1.3. Predicción de parto por debajo de la semana 34

El AUC presenta un área bajo la curva para predicción de parto prematuro por debajo de la semana 34 de 0.676 ($p=0.001$) y de 0.716 ($p<0.001$) para las mediciones en la semana 20 y 24 de gestación respectivamente (Figura 25, Tabla 28).

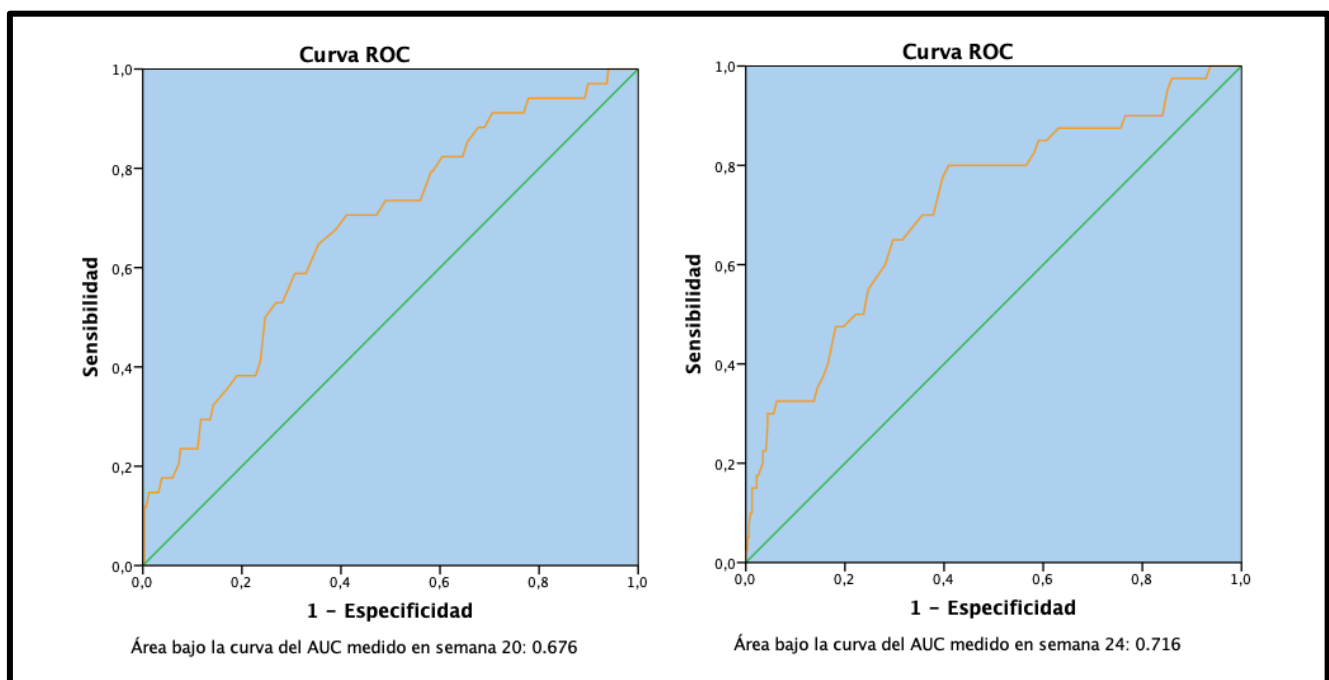


Figura 25.- Curvas ROC del AUC para predicción de parto prematuro por debajo de la semana 34 (izquierda: medición del AUC en semana 20; derecha: medición del AUC en semana 24)

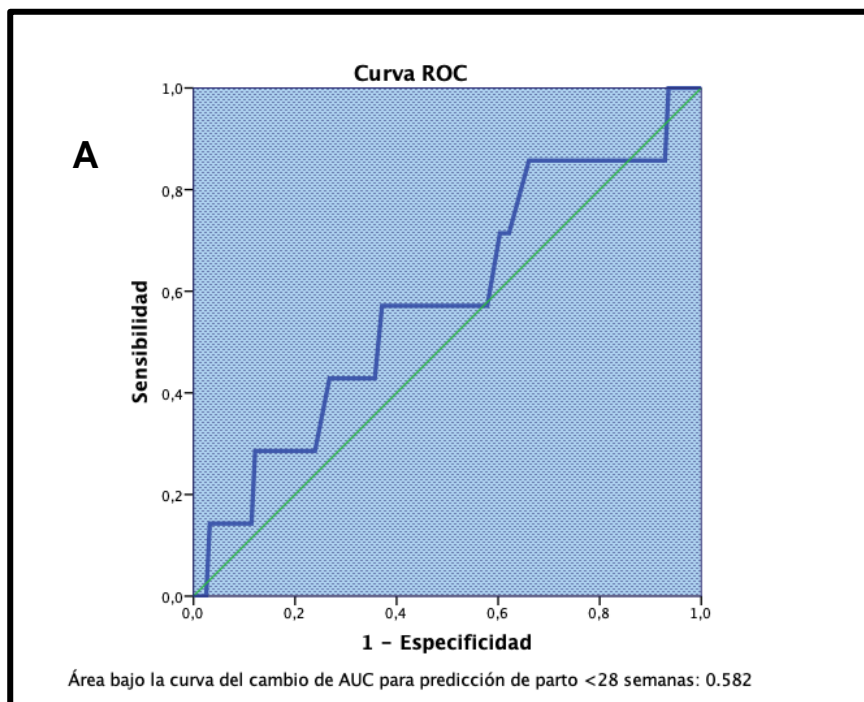
Tabla 28.- Área bajo la curva para predicción de parto prematuro por debajo de la semana 34 de la medición de AUC en semana 20 y 24

	Área bajo la curva	P	Error estándar	IC 95%
Medición 20 SG	0.676	0.001	±0.048	0.582-0.771
Medición 24 SG	0.716	< 0.001	±0.045	0.629-0.804

SG: semanas de gestación.

5.4.1.4. Curvas ROC para el cambio de AUC entre la semana 20 y la semana 24

Como queda reflejado, el área bajo la curva del cambio de AUC entre las mediciones de la semana 20 y 24 no alcanzó la significación estadística para predicción de parto prematuro a ninguna de las edades gestacionales estudiadas (Figura 26, Tabla 29).



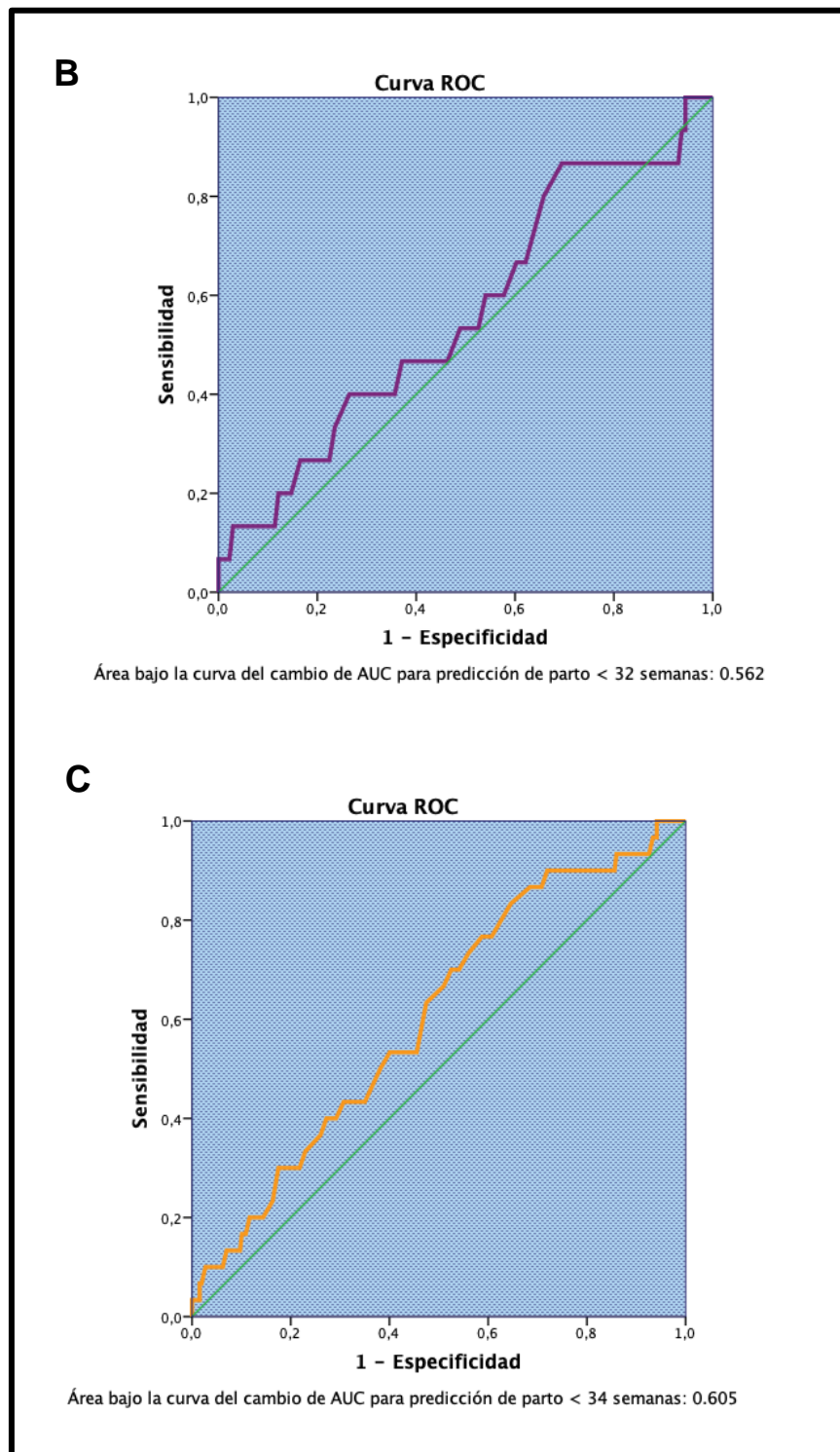


Figura 26.- Curvas ROC del cambio de AUC para predicción de parto prematuro por debajo de la semana 28 (A), 32 (B) y 34 semanas (C)

Tabla 29.- Área bajo la curva para predicción de parto prematuro del cambio de AUC entre las semanas 20 y 24

	Área bajo la curva	P	Error estándar	IC 95%
Predicción de parto <28 SG	0.582	0.461	±0.114	0.359-0.804
Predicción de parto <32 SG	0.562	0.422	±0.078	0.408-0.715
Predicción de parto <34 SG	0.605	0.06	±0.052	0.503-0.707

SG: semanas de gestación.

5.4.2. CURVAS ROC DE LA LONGITUD CERVICAL

5.4.2.1. Predicción de parto por debajo de la semana 28

La LC presenta un área bajo la curva para predicción de parto prematuro por debajo de la semana 28 de 0.620 ($p=0.175$) y de 0.813 ($p=0.001$) para las mediciones en la semana 20 y 24 de gestación respectivamente (Figura 27, Tabla 30).

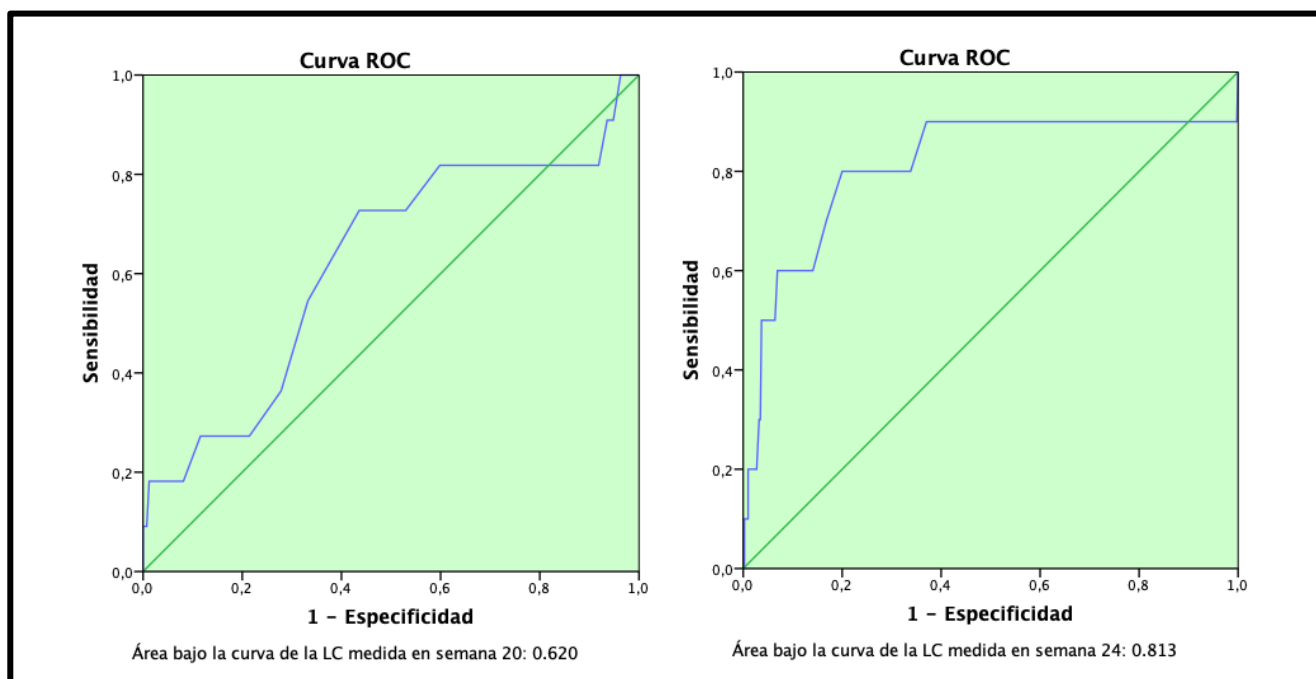


Figura 27.- Curvas ROC de la LC para predicción de parto prematuro por debajo de la semana 28 (izquierda: medición de LC en semana 20; derecha: medición de LC en semana 24)

Tabla 30.- Área bajo la curva para predicción de parto prematuro por debajo de la semana 28 de la medición de LC en semana 20 y 24

	Área bajo la curva	P	Error estándar	IC 95%
Medición 20 SG	0.620	0.175	±0.094	0.435-0.805
Medición 24 SG	0.813	0.001	±0.092	0.633-0.993

SG: semanas de gestación.

5.4.2.2. Predicción de parto por debajo de la semana 32

La LC presenta un área bajo la curva para predicción de parto prematuro por debajo de la semana 32 de 0.620 ($p=0.058$) y de 0.793 ($p<0.001$) para las mediciones en la semana 20 y 24 de gestación respectivamente (Figura 28, Tabla 31).

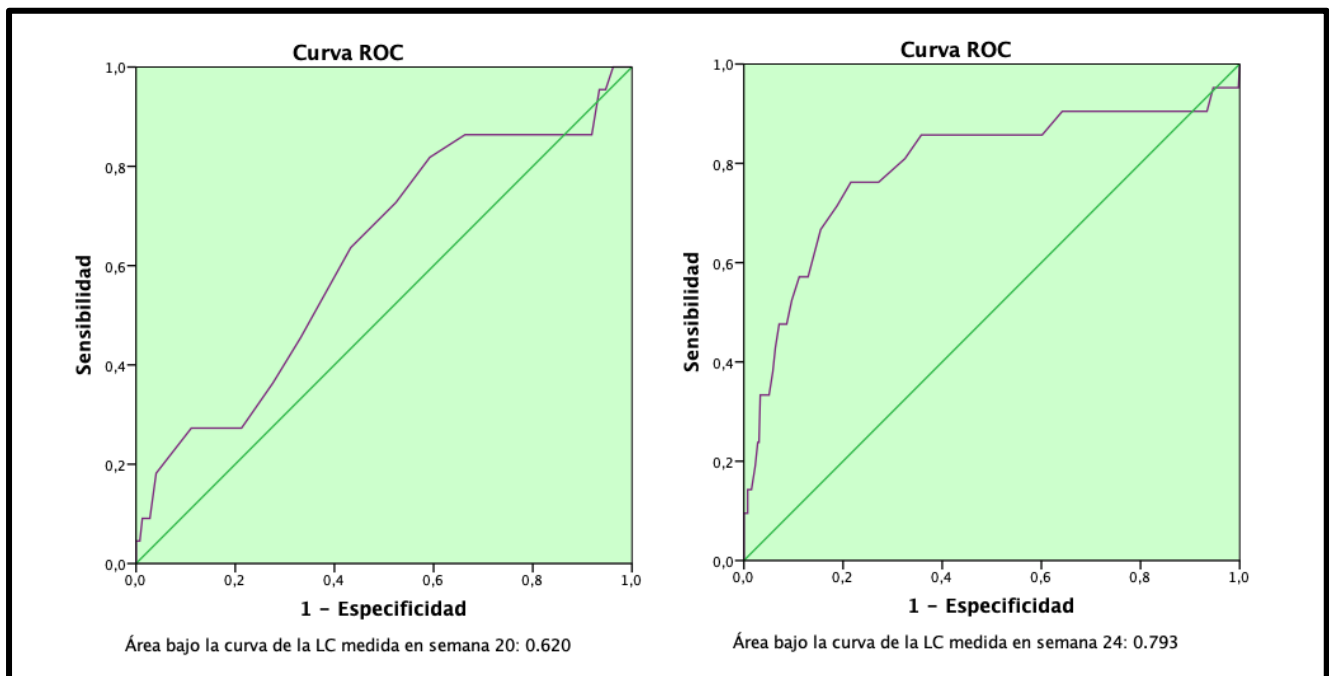


Figura 28.- Curvas ROC de la LC para predicción de parto prematuro por debajo de la semana 32 (izquierda: medición de LC en semana 20; derecha: medición de LC en semana 24)

Tabla 31.- Área bajo la curva para predicción de parto prematuro por debajo de la semana 32 de la medición de AUC en semana 20 y 24

	Área bajo la curva	P	Error estándar	IC 95%
Medición 20 SG	0.620	0.058	±0.063	0.496-0.744
Medición 24 SG	0.793	< 0.001	±0.063	0.669-0.916

SG: semanas de gestación.

5.4.2.3. Predicción de parto por debajo de la semana 34

La LC presenta un área bajo la curva para predicción de parto prematuro por debajo de la semana 34 de 0.632 ($p=0.047$) y de 0.696 ($p<0.001$) para las mediciones en la semana 20 y 24 de gestación respectivamente (Figura 29, Tabla 32).

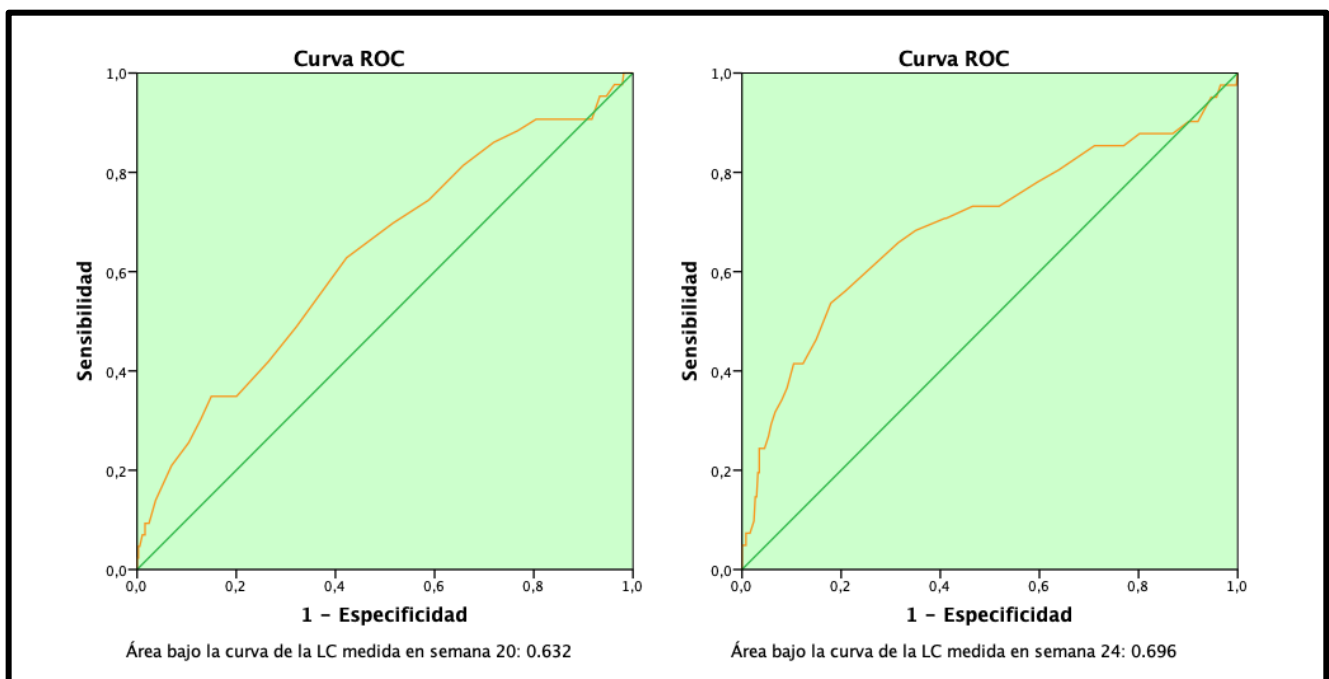


Figura 29.- Curvas ROC de la LC para predicción de parto prematuro por debajo de la semana 34 (izquierda: medición de LC en semana 20; derecha: medición de LC en semana 24)

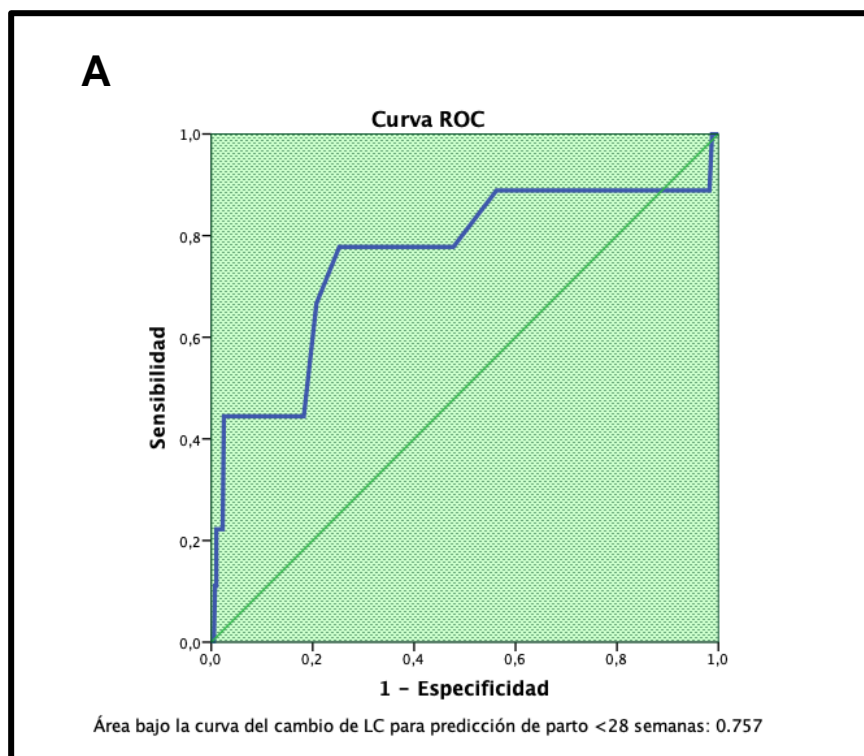
Tabla 32.- Área bajo la curva para predicción de parto prematuro por debajo de la semana 34 de la medición de LC en semana 20 y 24

SG: semanas de gestación.

	Área bajo la curva	P	Error estándar	IC 95%
Medición 20 SG	0.632	0.047	±0.047	0.541-0.724
Medición 24 SG	0.696	< 0.001	±0.051	0.596-0.795

5.4.2.4. Curvas ROC para el cambio de LC entre la semana 20 y la semana 24

Como resultado observado, el área bajo la curva para el cambio de LC entre las mediciones de la semana 20 y 24 alcanzó la significación estadística para predicción de parto prematuro a todas las edades gestacionales analizadas. El área bajo la curva para predicción de parto por debajo de la semana 28 fue de 0.757 ($p=0.008$); para predicción de parto por debajo de la semana 32 de 0.734 ($p<0.001$); y se obtuvo un área bajo la curva de 0.636 ($p=0.005$) para predicción de parto por debajo de la semana 34 (Figura 30, Tabla 33).



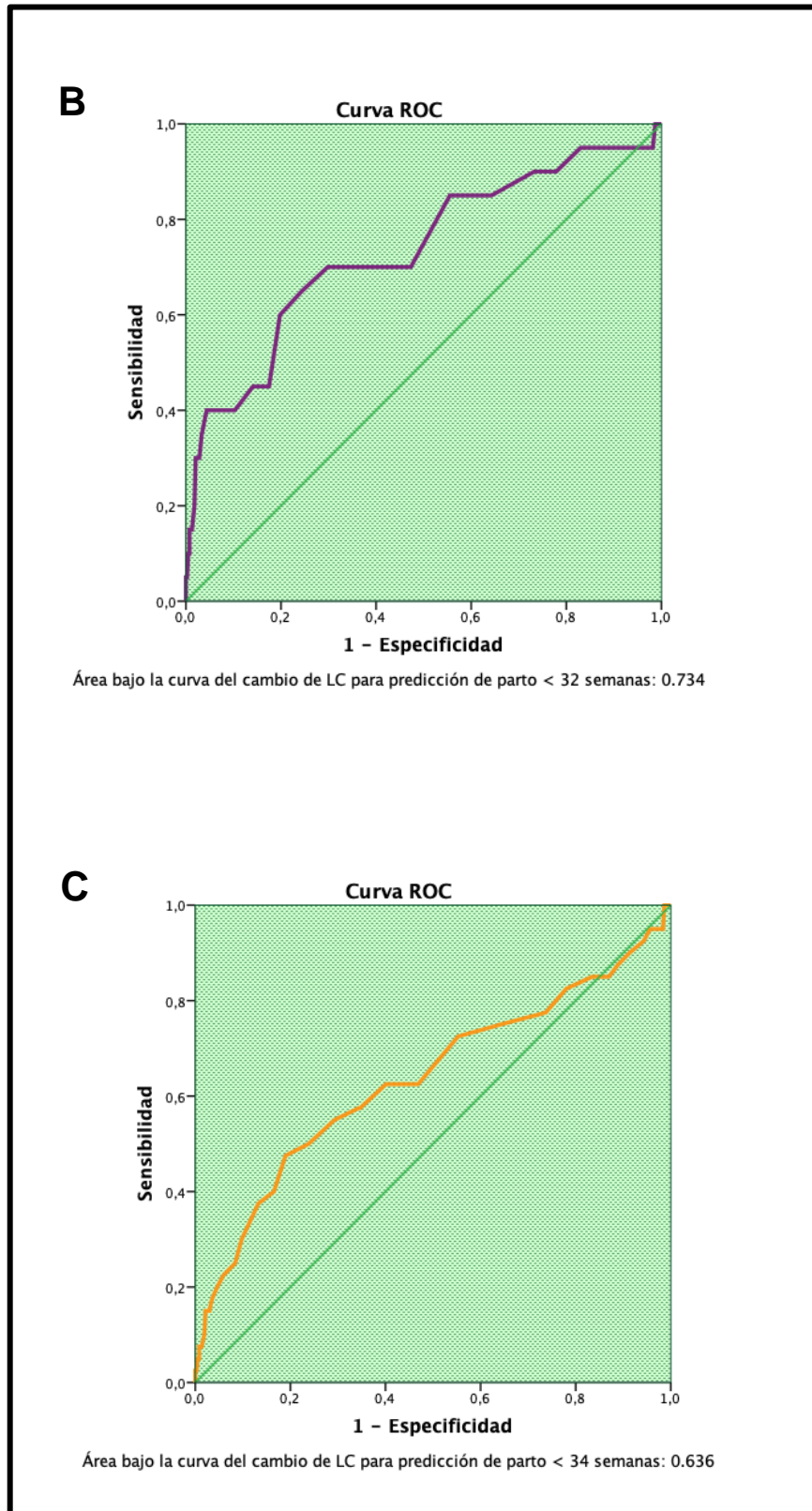


Figura 30.- Curvas ROC del cambio de LC para predicción de parto prematuro por debajo de la semana 28 (A), 32 (B) y 34 (C)

Tabla 33.- Área bajo la curva para predicción de parto prematuro del cambio de AUC entre las semanas 20 y 24

	Área bajo la curva	P	Error estándar	IC 95%
Predicción de parto <28 SG	0.757	0.008	±0.102	0.556-0.957
Predicción de parto <32 SG	0.734	<0.001	±0.066	0.604-864
Predicción de parto <34 SG	0.636	0.005	±0.054	0.530-0.741

SG: semanas de gestación.

5.5. SELECCIÓN DEL PUNTO DE CORTE

Tras evaluar la capacidad de predicción de parto prematuro de ambas mediciones ecográficas, se seleccionó el punto de corte de AUC y de LC que aportó los mejores valores de sensibilidad y especificidad para predecir parto prematuro.

5.5.1. PUNTOS DE CORTE DE AUC

Debido a que planteamos la utilización de AUC como prueba o herramienta de screening de gestantes en riesgo de parto prematuro, se decidió seleccionar un punto de corte que aportase una alta sensibilidad con el objetivo de captar a la mayor parte de pacientes en riesgo.

De esta manera, se seleccionó un punto de corte con alta sensibilidad, pero conservando una especificidad de al menos el 80%, permitiendo así clasificar a las pacientes sin riesgo de forma correcta. Por otra parte, seleccionamos diferentes puntos de corte de AUC para la medición realizada en la semana 20 y en la semana 24.

5.5.1.1. Punto de corte de AUC medido en semana 20

- Predicción de parto prematuro por debajo de las 28 semanas de gestación

Siguiendo las premisas anteriores, el punto de corte de AUC que aportó los mejores valores de sensibilidad y especificidad para la predicción de parto prematuro por debajo de la semana 28 fue 120 grados. Dicho punto de corte aportó una sensibilidad del 88.9% y una especificidad del 83.3%.

- Predicción de parto prematuro por debajo de las 32 semanas de gestación

De igual manera se seleccionó el punto de corte de AUC con los mejores valores de sensibilidad y especificidad para la predicción de parto prematuro por debajo de la semana 32. Sin embargo, pudimos observar que la sensibilidad desciende de manera muy significativa. El punto de corte seleccionado fue 120 grados. Dicho punto de corte aportó una sensibilidad del 47.1% y una especificidad del 82.9 %.

- Predicción de parto prematuro por debajo de las 34 semanas de gestación

De igual manera se seleccionó el punto de corte de AUC con los mejores valores de sensibilidad y especificidad para la predicción de parto prematuro por debajo de la semana 32. Sin embargo, pudimos observar que la sensibilidad desciende de manera muy significativa. El punto de corte seleccionado fue 119 grados. Dicho punto de corte aportó una sensibilidad del 38.2% y una especificidad del 81%.

Por la similitud de los puntos de corte obtenidos, se decidió seleccionar como punto de corte único 120 grados para la predicción de parto prematuro a las tres edades gestacionales estudiadas.

5.5.1.2. Punto de corte de AUC medido en semana 24

- Predicción de parto prematuro por debajo de las 28 semanas de gestación

El punto de corte seleccionado fue 121 grados ya que aportaba una sensibilidad del 80% y una especificidad del 80.3%.

- Predicción de parto prematuro por debajo de las 32 semanas de gestación

El punto de corte seleccionado fue 121 grados. Dicho punto de corte aportó una sensibilidad del 52.4% y una especificidad del 80.5%.

- Predicción de parto prematuro por debajo de las 34 semanas de gestación

El punto de corte seleccionado fue 121 grados. Dicho punto de corte aportó una sensibilidad del 47.5% y una especificidad del 81.9%.

5.5.1.3. Punto de corte de cambio de AUC entre la semana 20 y 24

El cambio de AUC no alcanzó la significación estadística para la predicción de parto prematuro a ninguna de las edades gestacionales estudiadas, deduciendo que el cambio de AUC no es superior al azar para predecir prematuridad. Por este motivo, no se llevó a cabo la selección de un punto de corte para dicha variable.

5.5.2. PUNTOS DE CORTE DE LC

En el caso de la LC se decidió seleccionar el punto de corte de 25 mm tanto para la semana 20 como para la semana 24 ya que es el punto de corte utilizado en la práctica clínica habitual, definiendo a aquellas pacientes con una LC inferior a 25 mm en el segundo trimestre como pacientes en riesgo de prematuridad.

5.5.2.1. Predicción de parto por debajo de la semana 28

El punto de corte de 25 mm es un punto de corte que aporta una muy baja sensibilidad, del 18.2% y una especificidad muy elevada, del 98.3% para la predicción de parto prematuro por debajo de la semana 28.

5.5.2.2. Predicción de parto por debajo de la semana 32

El punto de corte de 25 mm aportó una sensibilidad del 9.1% y una especificidad del 98.2%.

5.5.2.3. Predicción de parto por debajo de la semana 34

El punto de corte de 25 mm aportó una sensibilidad del 7% y una especificidad del 98.4%.

5.5.2.4. Punto de corte del cambio de LC entre las semanas 20 y 24

El punto de corte que aportó mejores valores de sensibilidad y especificidad para predicción de parto prematuro por debajo de las 28, 32 y 34 semanas fue – 7.5 mm.

Dicho punto de corte aportó una sensibilidad del 66.7% y una especificidad del 79.2% para predicción de parto prematuro por debajo de las 28 semanas.

Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de este punto de corte a la hora de predecir parto prematuro por debajo de las 32 semanas fue del 60% y del 80.2% respectivamente.

Finalmente, el punto de corte de – 7.5 mm presentó una sensibilidad de 47.5% y una especificidad del 81% para predecir parto por debajo de las 34 semanas de gestación.

5.6. REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA ESTIMAR EL RIESGO DE PARTO PREMATURO

Tras seleccionar los puntos de corte de AUC y LC para predicción de prematuridad en ambas edades gestacionales se realizó una regresión logística utilizando dichos puntos de corte para estimar el riesgo de parto prematuro por debajo de las semanas 28, 32 y 34 de gestación.

El AUC de 120 grados medido en semana 20 alcanzó la significación estadística para predecir parto prematuro a las tres edades gestacionales estudiadas. La OR fue de 39.17 ($p < 0.001$, IC 95%: 4.81-319.23) para predicción de parto prematuro por debajo de 28 semanas de gestación, de 4.23 ($p=0.002$, IC 95%: 1.57-11.42) para predicción de parto por debajo de las 32 semanas y de 2.66 ($p=0.001$, IC 95%: 1.24-5.69) para predicción de parto por debajo de las 34 semanas de gestación (Tabla 34).

Tabla 34.- Riesgo de parto prematuro en función del AUC en semana 20

AUC	≤ 120 ° (n=285)	>120 ° (n=66)	P	OR (IC 95%)
Parto < 28 semanas	1 (0.35%)	8 (12.1%)	<0.001	39.17 (4.81-319.23)
Parto < 32 semanas	9 (3.2%)	8 (12.1%)	0.002	4.23 (1.57-11.42)
Parto < 34 semanas	22 (7.7%)	12 (18.2%)	0.01	2.66 (1.24-5.69)

AUC: ángulo uterocervical; OR: odds ratio.

El punto de corte de AUC de 121 grados medido en semana 24 alcanzó la significación estadística para predecir parto prematuro a las tres edades gestacionales estudiadas. La OR fue de 16.29 ($p < 0.001$, IC 95%: 3.38-78.43) para predicción de parto prematuro por debajo de 28 semanas de gestación, de 4.55 ($p < 0.001$, IC 95%: 1.85-11.16) para predicción de parto por debajo de las 32 semanas y de 4.09 ($p < 0.001$, IC 95%: 2.06-8.09) para predicción de parto por debajo de las 34 semanas de gestación (Tabla 35).

Tabla 35.- Riesgo de parto prematuro en función del AUC en semana 24

AUC	≤ 121 ° (n=283)	>121 ° (n=77)	P	OR (IC 95%)
Parto < 28 semanas	2 (0.7%)	8 (10.4%)	<0.001	16.29 (3.38-78.43)
Parto < 32 semanas	10 (3.5%)	11 (14.3%)	<0.001	4.55 (1.85-11.16)
Parto < 34 semanas	21 (7.4%)	19 (24.7%)	<0.001	4.09 (2.06-8.09)

AUC: ángulo uterocervical; OR: odds ratio.

La LC de 25 mm medida en semana 20 de gestación únicamente alcanzó la significación estadística para predecir parto prematuro por debajo de las 28 semanas de gestación con una OR de 12.67 ($p=0.021$, IC 95% 2.30-69.66). Sin embargo, el punto de corte de 25 mm de LC no mostró significación estadística para la predicción de parto prematuro por debajo de las 32 y 34 semanas de gestación (Tabla 36).

Tabla 36.- Riesgo de parto prematuro en función de la LC en semana 20

LC	≥ 25 mm (n=408)	< 25 mm (n=9)	P	OR (IC 95%)
Parto < 28 semanas	9 (2.2%)	2 (22.2%)	0.021	12.67 (2.30-69.66)
Parto < 32 semanas	20 (4.9%)	2 (22.2%)	0.076	5.54 (1.08-28.42)
Parto < 34 semanas	40 (9.8%)	3 (33.3%)	0.055	4.60 (1.11-19.10)

LC: longitud cervical; OR: odds ratio.

La LC de 25 mm medida en semana 24 de gestación alcanzó la significación estadística para predecir parto prematuro a todas las edades gestacionales estudiadas. La OR fue de 17.53 ($p<0.001$, IC 95%: 4.70-65.34) para predicción de parto prematuro por debajo de las 28 semanas de gestación; de 11.92 ($p<0.001$; IC 95%: 4.66-30.46) para predicción de parto por debajo de las 32 semanas y de 6.50 ($p<0.001$; IC 95%: 3-14.08) para predecir parto por debajo de las 34 semanas de gestación (Tabla 37).

Tabla 37.- Riesgo de parto prematuro en función de la LC en semana 24

LC	≥ 25 mm (n=378)	< 25 mm (n=38)	P	OR (IC 95%)
Parto < 28 semanas	4 (1.1%)	6 (15.8%)	<0.001	17.53 (4.70-65.34)
Parto < 32 semanas	11 (2.9%)	10 (26.3%)	<0.001	11.92 (4.66-30.46)
Parto < 34 semanas	28 (7.4%)	13 (34.2%)	<0.001	6.50 (3-14.08)

LC: longitud cervical; OR: odds ratio.

El cambio de LC entre las mediciones de la semana 20 y 24 alcanzó la significación estadística para predecir parto prematuro a todas las edades gestacionales estudiadas. La OR fue de 3.96 ($p=0.012$, IC 95%: 1.25-12.61) para predicción de parto antes de las 28 semanas de gestación; de 4.59 ($p<0.001$, IC 95%: 1.95-10.79) para predecir parto por debajo de las 32 semanas y de 3.37 ($p<0.001$, IC 95%: 1.76-6.45) para predicción de parto antes de las 34 semanas de gestación (Tabla 38).

Tabla 38.- Riesgo de parto prematuro en función del cambio de LC entre la semana 20 y la semana 24

Cambio de LC	< -7.5 mm (n=335)	> -7.5 mm (n=89)	P	OR (IC 95%)
Parto < 28 semanas	6 (1.8%)	6 (6.7%)	0.012	3.96 (1.25-12.61)
Parto < 32 semanas	11 (3.3%)	12 (13.5%)	0.001	4.59 (1.95-10.79)
Parto < 34 semanas	25 (7.5%)	19 (21.3%)	0.001	3.37 (1.76-6.45)

LC: longitud cervical; OR: odds ratio.

5.7. CÁLCULO DE VALORES PREDICTIVOS Y LIKELIHOOD RATIO

El valor predictivo positivo (VPP) se define como la probabilidad de tener la enfermedad (en nuestro caso, de sufrir un parto por debajo de una determinada edad gestacional) si la prueba es positiva (AUC > 120 grados).

El valor predictivo negativo (VPN) se define como la probabilidad de no tener la enfermedad si la prueba es negativa (AUC ≤ 120 grados).

Por otra parte, la razón de verosimilitud o likelihood ratio se define como la razón entre la probabilidad de observar un resultado en pacientes con una enfermedad en cuestión respecto a la probabilidad de obtener dicho resultado en pacientes sin dicha patología.

5.7.1. VALORES PREDICTIVOS Y LIKELIHOOD RATIO DEL AUC > 120 GRADOS EN SEMANA 20

El punto de corte de AUC de 120 grados medido en semana 20 mostró un bajo valor predictivo positivo (VPP) para predicción de parto prematuro por debajo de las 28, 32 y 34 semanas de gestación, siendo del 12.3%, 12.3% y 18.46% respectivamente. Sin embargo, dicha medición presentó un elevado valor predictivo negativo (VPN), siendo del 99.65%, 96.84% y 92.28% para predicción de parto prematuro por debajo de las 28, 32 y 34 semanas respectivamente (Tabla 39).

Tabla 39.- Valores predictivos y likelihood ratio del AUC > 120 grados medido en semana 20

AUC > 120 °	VPP	VPN	LR +	LR -
Parto < 28 semanas	12.3%	99.65%	5.24	0.13
Parto < 32 semanas	12.3%	96.84%	2.71	0.69
Parto < 34 semanas	18.46%	92.28%	2.07	0.78

AUC: ángulo uterocervical; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR +: likelihood ratio positiva; LR -: likelihood ratio negativa.

Por otra parte, el AUC de 120 grados mostró una LR positiva de 5.24 para predicción de parto prematuro por debajo de las 28 semanas de gestación e inferiores para parto prematuro por debajo de las 32 y 34 semanas, siendo de 2.71 y 2.07 respectivamente. En el caso de la LR negativa, observamos que fue de 0.13, 0.69 y 0.78 para parto prematuro por debajo de las 28, 32 y 34 semanas de gestación respectivamente.

5.7.2. VALORES PREDICTIVOS Y LIKELIHOOD RATIO DEL AUC > 121 GRADOS EN SEMANA 24

El punto de corte de AUC de 121 grados medido en semana 24 mostró un bajo valor predictivo positivo (VPP) para predicción de parto prematuro por debajo de las 28, 32 y 34 semanas de gestación, siendo del 10.39%, 14.28% y 24.67% respectivamente. Sin embargo, dicha medición presentó un elevado valor predictivo negativo (VPN), siendo del 99.29%, 96.47% y 92.23% para predicción de parto prematuro por debajo de las 28, 32 y 34 semanas respectivamente (Tabla 40).

Por otra parte, el AUC de 121 grados mostró una LR positiva de 4.06 para predicción de parto prematuro por debajo de las 28 semanas de gestación e inferiores para parto prematuro por debajo de las 32 y 34 semanas, siendo de 2.69 y 2.62 respectivamente. En el caso de la LR negativa, observamos que fue de 0.25, 0.59 y 0.64 para parto prematuro por debajo de las 28, 32 y 34 semanas respectivamente (Tabla 40).

Tabla 40.- Valores predictivos y likelihood ratio del AUC > 121 grados medido en semana 24

AUC > 121	VPP	VPN	LR +	LR -
Parto < 28 semanas	10.39%	99.29%	4.06	0.25
Parto < 32 semanas	14.28%	96.47%	2.69	0.59
Parto < 34 semanas	24.67%	92.23%	2.62	0.64

AUC: ángulo uterocervical; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo;

LR +: likelihood ratio positiva; LR -: likelihood ratio negativa.

5.7.3. VALORES PREDICTIVOS Y LIKELIHOOD RATIO DE LA LC < 25 MM EN SEMANA 20

El VPP del punto de corte de LC de 25 mm medido en semana 20 para predicción de parto prematuro por debajo de las 28, 32 y 34 semanas de gestación fue del 22.22%, 22.22% y del 33.33% respectivamente. Sin embargo, los VPN superaron el 90% para predicción de parto a las tres edades gestacionales estudiadas, siendo del 97.79%, 95.10% y 90.20% respectivamente (Tabla 41).

Por otra parte, el punto de corte de LC de 25 mm mostró una LR positiva de 10.55 para predicción de parto prematuro por debajo de las 28 semanas de gestación, de 5.13 para parto por debajo de las 32 semanas y de 4.35 para parto por debajo de las 34 semanas de gestación. En el caso de la LR negativa, observamos que fue de 0.83, 0.93 y 0.95 para parto prematuro por debajo de las 28, 32 y 34 semanas de gestación respectivamente. Sin embargo, es importante tener en cuenta a la hora de analizar estos resultados, que la LC inferior a 25 mm medida en semana 20, no resultó estadísticamente significativa para predecir parto por debajo de las semanas 32 y 34 (Tabla 36).

Tabla 41.- Valores predictivos y likelihood ratio de LC <25 mm medida en semana 20

LC < 25 mm	VPP	VPN	LR +	LR -
Parto < 28 semanas	22.22%	97.79%	10.55	0.83
Parto < 32 semanas	22.22%	95.10%	5.13	0.93
Parto < 34 semanas	33.33%	90.20%	4.35	0.95

LC: longitud cervical; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR +: likelihood ratio positiva; LR -: likelihood ratio negativa.

5.7.4. VALORES PREDICTIVOS Y LIKELIHOOD RATIO DE LA LC < 25 MM EN SEMANA 24

El VPP del punto de corte de LC de 25 mm medido en semana 24 para predicción de parto prematuro por debajo de las 28, 32 y 34 semanas de gestación fue del 15.8%, 26.32% y del 34.21% respectivamente. Sin embargo, los VPN fueron del 98.94%, 97.08% y 92.57% respectivamente (Tabla 42).

Por otra parte, la LC de 25 mm mostró una LR positiva de 7.61 para predicción de parto prematuro por debajo de las 28 semanas de gestación, de 6.72 para predicción de parto por debajo de las 32 semanas y de 4.76 para parto antes de las 34 semanas de gestación. En el caso de la LR negativa, observamos que fue de 0.43, 0.56 y 0.73 para parto prematuro por debajo de las 28, 32 y 34 semanas de gestación respectivamente (Tabla 42).

Tabla 42.- Valores predictivos y likelihood ratio de LC < 25 mm medida en semana 20

LC < 25 mm	VPP	VPN	LR +	LR -
Parto < 28 semanas	15.8%	98.94%	7.61	0.43
Parto < 32 semanas	26.32%	97.08%	6.72	0.56
Parto < 34 semanas	34.21%	92.57%	4.76	0.73

LC: longitud cervical; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR +: likelihood ratio positiva; LR -: likelihood ratio negativa.

5.7.5. VALORES PREDICTIVOS Y LIKELIHOOD RATIO DEL CAMBIO DE LC ENTRE LA SEMANA 20 Y 24

El VPP del cambio de LC entre las semanas 20 y 24 de – 7.5 mm para predicción de parto prematuro por debajo de las 28, 32 y 34 semanas de gestación fue del 6.74%, 13.48% y del 21.35% respectivamente. Sin embargo, los VPN fueron del 98.2%, 96.71% y 92.54% respectivamente (Tabla 43).

Por otra parte, el cambio de LC de 7.5 mm entre las semanas 20 y 24 mostró una LR positiva de 2.48 para predicción de parto prematuro por debajo de las 28 semanas de gestación e inferiores para parto prematuro por debajo de las 32 y 34 semanas, siendo de 2.72 y 2.37 respectivamente. En el caso de la LR negativa, observamos que fue de 0.63, 0.59 y 0.69 para parto prematuro por debajo de las 28, 32 y 34 semanas de gestación respectivamente (Tabla 43).

Tabla 43.- Valores predictivos y likelihood ratio del cambio de LC entre las semanas 20 y 24

Cambio de LC – 7.5 mm	VPP	VPN	LR +	LR -
Parto < 28 semanas	6.74 %	98.2%	2.48	0.63
Parto < 32 semanas	13.48%	96.71%	2.72	0.59
Parto < 34 semanas	21.35%	92.54%	2.37	0.69

LC: longitud cervical; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR +: likelihood ratio positiva; LR -: likelihood ratio negativa.

5.8. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se llevó a cabo un análisis multivariante mediante regresión logística de los factores que influyen sobre la probabilidad de sufrir un parto prematuro antes de las 28 semanas de gestación. Todas las variables incluidas en el modelo resultaron significativas en el análisis bivariante.

1. AUC 120 grados en semana 20 de gestación.
2. AUC 121 grados en semana 24 de gestación.
3. Cambio de LC entre las semanas 20 y 24 de gestación.
4. Cambio de peso materno entre el inicio y el final de la gestación.

La Tabla 44 muestra las variables predictivas de parto prematuro tras el análisis multivariante.

Tabla 44.- Variables predictivas de parto prematuro tras el análisis multivariante

Variables	B	p	OR	IC 95%
AUC 120° en semana 20 ¹	-6.308	0.024	0.002	0.000-0.429
AUC 121° en semana 24 ²	-2.851	0.045	0.058	0.004-0.942
Cambio de LC de semana 20 a 24 ³	-0.219	0.012	0.804	0.678-0.953
Cambio de peso ⁴	-0.236	0.004	0.790	0.673-0.928

¹AUC < 120° vs AUC > 120°

²AUC < 121° vs AUC > 121°

³Cambio de LC entre las semanas 20 y 24

⁴Cambio de peso desde el inicio hasta el final de la gestación

Para el resto de variables no se encontró asociación, por lo cual no fueron incluidas en el modelo multivariante. El coeficiente de determinación (R^2 de Nagelkerke) del modelo fue 0.971. La prueba de Hosmer y Lemeshow no resultó estadísticamente significativa (1.000).

Según este análisis, las cuatro variables con mejor capacidad de descartar parto prematuro por debajo de las 28 semanas de gestación fueron el AUC < 120° medido en semana 20, el AUC < 121° medido en semana 24, el cambio de LC y el cambio de peso materno.

El área bajo la curva que presenta este modelo para descartar parto prematuro por debajo de las 28 semanas de gestación fue de 0.984 ($p < 0.001$; error estándar 0.010, IC 95%: 0.965-1.000) (Figura 31).

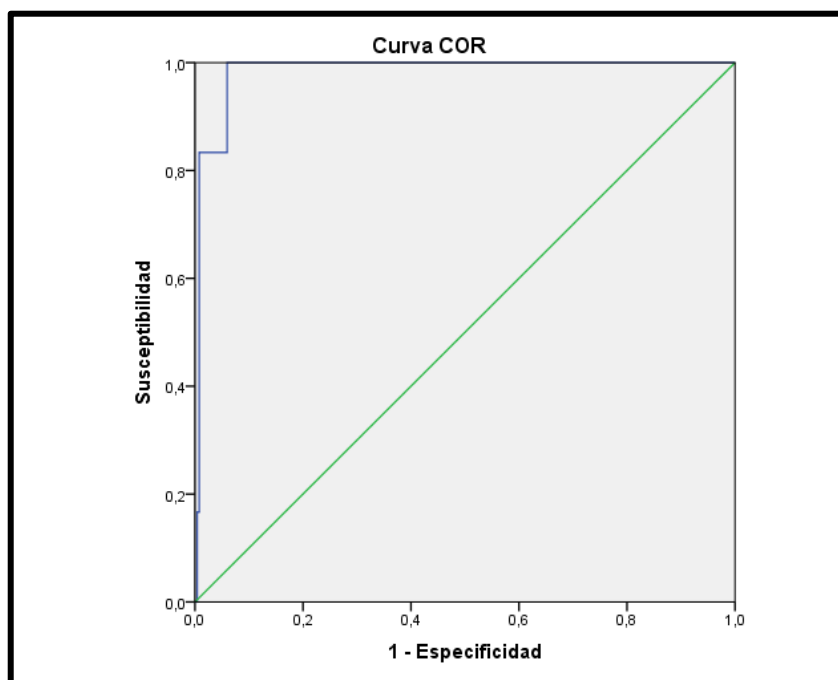


Figura 31.- Curva ROC del modelo multivariante.

6. DISCUSIÓN

6.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y SEGOS

A la hora de llevar a cabo un estudio clínico de investigación, el primer error al que nos podemos enfrentar es aquel debido a la propia variabilidad de los procesos biológicos, es decir, el error debido al azar o error aleatorio. Este tipo de error no afecta a la validez interna del estudio y puede controlarse mediante un aumento del tamaño muestral; sin embargo, esta estrategia en ocasiones no resulta posible. De esta manera, la precisión de un estudio vendrá dada por la ausencia de error aleatorio y, por tanto, incrementando el tamaño muestral se podrá aumentar la precisión y limitar la variabilidad entre observaciones debida al azar.

Por otra parte, existe otro tipo de error conocido como error sistemático. Dicho error no se correlaciona con el tamaño muestral y puede clasificarse en tres grupos: sesgo de selección, sesgo de información y factor de confusión.

- Sesgo de selección: se genera al asignar al grupo control a un sujeto que difiere significativamente en alguna característica clave del grupo problema. Puede tratar de controlarse mediante procesos de aleatorización en la constitución de los grupos de estudio.
- Sesgo de información: se produce por una medición inadecuada de alguna variable del estudio. Puede presentarse de forma heterogénea entre los distintos grupos de estudio. Puede tratar de controlarse mediante técnicas de enmascaramiento.
- Factor de confusión: son variables ajenas al estudio que, potencialmente, podrían modificar los resultados del análisis de datos. Puede tratar de controlarse mediante técnicas de aleatorización, apareamiento, restricción, estratificación y análisis multivariante.

Una vez comentadas estas consideraciones, se pasará a analizar de manera minuciosa y crítica las limitaciones del presente estudio, los posibles sesgos, así como las herramientas utilizadas para reducir los mismos.

6.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA DE ESTUDIO

La selección de la muestra de nuestro estudio se llevó a cabo a través del registro de partos del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), centro de referencia de Neonatología y Cirugía Pediátrica de la Comunidad Autónoma de Aragón, La Rioja y Soria.

Nuestro estudio está basado en datos de pacientes cuyo parto fue asistido en un único centro hospitalario, el Hospital Universitario Miguel Servet, entre octubre de 2014 y diciembre de 2018. Este hecho favorece la validez interna del trabajo debido a que se sigue una conducta obstétrica más uniforme y criterios homogéneos tanto en el seguimiento gestacional como en el manejo del parto. Sin embargo, la capacidad de extrapolación de nuestros resultados podría verse reducida por este motivo.

En general, los estudios con múltiples centros participantes son capaces de conseguir un mayor número de casos para el análisis estadístico posterior. Sin embargo, como consecuencia, sacrifican la homogeneidad de la muestra, incrementando la variabilidad interobservador y reduciendo la validez interna del trabajo.

Por otra parte, todos los datos de las pacientes y todas las mediciones de AUC y LC fueron recogidas por un único investigador, lo que disminuye el riesgo de errores en la transcripción de los datos y aporta métodos de medición con un criterio homogéneo.

A pesar de que nuestro estudio ha sido llevado a cabo en un único centro, el tamaño muestral es de los mayores publicados hasta el momento en la literatura científica sobre el uso del ángulo uterocervical en la predicción de prematuridad. De hecho, nuestro tamaño muestral (n=424) es el mayor publicado hasta el momento sobre la evaluación del AUC como factor predictor de parto prematuro en gestaciones gemelares.

La escasez de publicaciones en la literatura científica acerca de esta herramienta, genera un especial interés por evaluar la utilidad del AUC en estos supuestos y por mejorar la identificación y manejo de gestaciones con alto riesgo de prematuridad como son las gestaciones gemelares.

El escaso conocimiento y evidencia científica sobre esta novedosa medición ecográfica, y las importantes implicaciones que presenta la prematuridad, supusieron un impulso para llevar a cabo la actual investigación y para publicar nuestros resultados. Además, se estimó pertinente la aplicación de una serie de criterios de selección para poder homogeneizar la muestra y aumentar de esa forma la validez interna del estudio.

El tiempo de recogida de los datos incluyó desde octubre de 2014 (debido a que fue el momento en el que se comenzó a disponer de las imágenes ecográficas en soporte informático en la plataforma Intranet del Salud) hasta diciembre de 2018. Se recogieron los datos de todos los partos atendidos en nuestro centro en ese periodo y posteriormente se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión hasta conseguir la muestra final que se utilizó en el posterior análisis estadístico. Actualmente, el ángulo uterocervical no se utiliza de forma rutinaria en la determinación del riesgo de prematuridad en nuestro centro ni en gestaciones gemelares ni en gestaciones únicas.

Los criterios de selección propuestos en la presente tesis se crearon para reducir la posibilidad de interferencias por factores de confusión. Estos criterios, fueron similares a los planteados en otros estudios publicados sobre métodos de predicción de prematuridad.

Se decidió excluir los casos de gestación monocorial-monoamniótica ya que son gestaciones que se finalizan de forma prematura de manera sistemática por el riesgo de accidentes de cordón. También se excluyeron casos de muerte fetal intrauterina de alguno de los gemelos a cualquier edad gestacional. Asimismo, se excluyeron gestaciones con un mal control o sin disponibilidad de datos sobre el control gestacional en otros centros, así como las gestaciones con imagen de LC en el segundo trimestre no disponible o de mala calidad (imagen con mala definición, mala visualización de la pared uterina anterior, vejiga urinaria llena). También se excluyeron aquellas gestaciones con parto pretérmino por indicaciones médicas (preeclampsia, colestasis intrahepática, retraso del crecimiento intrauterino, corioamnionitis, riesgo de pérdida de bienestar fetal).

En la Tabla 45 se muestran los estudios publicados hasta el momento sobre el ángulo uterocervical describiendo el diseño de los mismos y ordenándolos por año de publicación. Se incluyen publicaciones sobre el uso del ángulo uterocervical como factor predictor de prematuridad tanto en gestaciones gemelares como en únicas.

Tabla 45.-Estudios publicados sobre el AUC en la predicción de prematuridad.

Estudio	Año	n y tipo de población	Tipo de estudio	País	Diseño
Sochacki-Wójcicka et al. ²⁵¹	2015	220 gestaciones únicas.	Casos y controles retrospectivo	Polonia	Casos (parto pretérmino < 34 semanas, n=30) vs controles (parto a término, n=190).
Dziadosz et al. ¹⁹⁵	2016	972 gestaciones únicas.	Cohortes retrospectivo	EEUU	Predicción de parto prematuro < 34 y < 37 semanas en función del AUC.
Lynch et al. ¹⁹⁷	2017	176 gestaciones únicas.	Cohortes retrospectivo	EEUU	Predicción de parto prematuro <37 semanas en función del cambio en AUC entre dos mediciones en el 2º trimestre.
Farràs et al. ²⁵²	2017	275 gestaciones únicas.	Casos y controles retrospectivo	España	Casos (parto pretérmino < 34 semanas, n=34) vs controles (parto a término, n=241).
Sepúlveda-Martínez et al. ²⁵³	2017	318 gestaciones únicas.	Casos y controles retrospectivo	España	Casos (parto pretérmino < 34 semanas, n=93) vs controles (parto a término, n=225).
Sur et al. ²⁵⁴	2017	100 gestaciones únicas	Observacional prospectivo	India	Parto pretérmino < 37 semanas en función del AUC en 1º y 2º trimestre.
Knight et al. ¹⁹⁷	2018	259 gestaciones gemelares.	Cohortes retrospectivo	EEUU	Predicción de parto prematuro <28 y < 32 semanas en función del AUC y la LC en 2º trimestre.
Daskalakis et al. ²⁵⁵	2018	3018 gestaciones.	Revisión sistemática	Grecia	Resumir la evidencia existente sobre el AUC en la predicción de la prematuridad.
Lynch et al. ²⁵⁶	2018	114 gestaciones gemelares.	Cohortes retrospectivo	EEUU	Predicción de parto prematuro <37, 34 y 32 semanas de un AUC > 95 y > 110 grados en segundo trimestre.

6.1.2. MÉTODOS PARA CONTROLAR LOS POSIBLES SESGOS

A continuación, se exponen las estrategias llevadas a cabo para minimizar los sesgos que podrían afectar a la validez de nuestro estudio.

6.1.2.1. Sesgo de selección

Durante el periodo de estudio, fueron asistidos un total de 576 partos gemelares en nuestro centro hospitalario. Finalmente, se analizaron los datos de 424 de ellos, ya que el resto no cumplió los criterios de inclusión planteados en nuestro estudio. El hecho de que todos los datos procedan de un mismo centro lleva implícito un manejo de la gestación y el parto más uniformes, e incrementa la validez interna del estudio. Sin embargo, debido a que se trata de un estudio con un único centro participante, las posibilidades de extrapolar nuestros resultados a otros centros y poblaciones podrían disminuir de forma considerable.

Por el contrario, los estudios multicéntricos, que unifican datos procedentes de diferentes hospitales con el fin de alcanzar un mayor tamaño muestral, podrían estar sesgados debido a diferencias en el manejo de las gestaciones gemelares y del parto prematuro.

6.1.2.2. Sesgo de información

Para tratar de minimizar el posible sesgo de información, la historia clínica de cada gestante fue revisada de forma minuciosa por un único investigador con el objetivo de reducir errores en la interpretación de los datos y tratar de obtener la información de forma más homogénea y sistematizada. La información recogida fue estructurada en una base de datos exclusivamente diseñada para el desarrollo de esta tesis y manejada por un único investigador.

La historia clínica durante el control gestacional de las pacientes fue recogida de manera protocolizada mediante anamnesis y exploraciones seriadas a lo largo de la gestación por el personal sanitario de la sección de Medicina Materno-Fetal del Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario Miguel Servet, lo que permitió la recogida de datos de forma bien estructurada.

Las exploraciones ecográficas de las gestantes fueron realizadas por la Sección de Ecografías y Diagnóstico Prenatal del Hospital Universitario Miguel Servet siguiendo un protocolo uniforme de acuerdo a las directrices de la “Fetal Medicine Foundation” en cuanto a la valoración ecográfica del cérvix uterino.¹⁶³ Dichas imágenes fueron recuperadas para la medición del AUC y para confirmar la correcta medición de la LC.

La cumplimentación de los datos del parto fue realizada por el equipo de matronas de nuestro centro y recogida en el partograma. Dichos datos fueron recuperados por el investigador principal, que recogió los datos durante la revisión minuciosa de la historia clínica.

Los datos no procedieron en ningún caso de bases de datos preexistentes o de informes de alta de las pacientes. De este modo se pretendió reducir el riesgo de error en la recogida e interpretación de los datos y se pudo obtener la información deseada de forma más rigurosa.

6.1.2.3. Sesgo de confusión

Con el objetivo de conseguir una muestra más homogénea, se establecieron unos criterios de selección estrictos para tratar de controlar factores que pudieran ser fuente de errores sistemáticos. De esta manera, se evitaron los posibles factores de confusión que pudieran ofrecer explicaciones alternativas a la hipótesis dada. Por este motivo, se realizó una exclusión sistemática de pacientes con determinadas condiciones que pudiesen actuar como factores de confusión:

- Se excluyeron gestaciones finalizadas de forma prematura por causa médica.
- Se excluyeron del estudio gestaciones monoamnióticas ya que son finalizadas de forma prematura de manera protocolizada.
- Se excluyeron del estudio gestaciones con muerte fetal intrauterina de alguno de los gemelos.
- Se excluyeron del análisis aquellas pacientes con mal control gestacional o sin datos sobre el control gestacional debido a su traslado procedentes de otros centros.
- Se excluyeron aquellas pacientes con imágenes ecográficas de medición de LC durante el segundo trimestre no disponibles o que fueron consideradas de mala calidad para la medición del AUC.

6.2. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS Y COMPARACIÓN CON LA LITERATURA

En este apartado, se va a realizar un análisis detallado de los resultados obtenidos y se van a contrastar con los datos extraídos de estudios publicados hasta el momento actual sobre el uso del ángulo uterocervical en la predicción de prematuridad.

6.2.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS

La edad media de las gestantes del presente trabajo fue de 35.22 años, superior a la edad media publicada en otros estudios realizados evaluando el AUC como factor predictor de prematuridad. Este hecho probablemente pueda ser debido a las diferencias económicas, sociales y culturales entre diferentes poblaciones y países, y que en nuestra sociedad han conducido en las últimas décadas a un retraso de la maternidad y por tanto a una mayor tasa de gestación gemelar y de necesidad de recurrir a técnicas de reproducción asistida para lograr un embarazo.

A pesar de ello, en la muestra de este estudio no se pudo evidenciar una asociación estadística entre la edad materna y el riesgo de prematuridad extrema definida como parto por debajo de las 28 semanas de gestación ($p=0.729$) (Tabla 24).

Esta ausencia de asociación entre la edad materna y el riesgo de prematuridad ha sido referida en todos los estudios publicados hasta el momento sobre el AUC en la evaluación del riesgo de prematuridad en gestaciones únicas.

Sin embargo, los dos estudios publicados sobre la predicción de parto prematuro en gestaciones gemelares (Knight et al.¹⁹⁷ y Lynch et al.²⁵⁶), muestran diferencias significativas en la edad materna, siendo esta inferior en el subgrupo de pacientes con parto prematuro respecto a las que dan a luz a término (Tabla 46).

Tabla 46.- Edad media materna en estudios publicados sobre el AUC en la predicción de prematuridad

Estudio	Año	n y tipo de población	Edad media materna (años)
Dziadosz et al. ^{195¥}	2016	972 gestaciones únicas.	Media global: 33 ± 5. - Parto < 37 semanas: 33 ± 5. - Parto ≥ 37 semanas: 33 ± 5. p=1.
Lynch et al. ^{197Ω}	2017	176 gestaciones únicas.	Mediana global: 27.5 (Rango 6). - Aumento de AUC: 27 (16-41). - Disminución de AUC: 28 (17-44). p=0.47.
Farrás et al. ^{252¥}	2017	275 gestaciones únicas.	Media global: 30.9 ± 6.3 - Parto ≥37 semanas: 31.5 ± 6.1 - Parto < 34 semanas: 30.3 ± 6.5. p=0.31.
Sepúlveda-Martínez et al. ^{253 Ω}	2017	318 gestaciones únicas.	- Parto ≥ 37 semanas: 29.9 (26.4-35). - Parto < 34 semanas: 29.8 (22.7-34.9). p=0.33.
Knight et al. ^{197¥}	2018	259 gestaciones gemelares.	Media global: 30.46 ± 5.87 - Parto < 36 semanas: 29.42 ± 5.83. - Parto ≥ 36 semanas: 31.31 ± 5.76. p=0.01.
Lynch et al. ^{256¥}	2018	114 gestaciones gemelares.	Media global: 30 ± 5 - Parto < 37 semanas: 28 ± 5. - Parto ≥ 37 semanas: 32 ± 5. p < 0.001.
Benito et al. ^Ω	2020	424 gestaciones gemelares	Media global: 35.22 - Parto < 28 semanas: 35 (9.5). - Parto ≥ 28 semanas: 35 (6).

^ΩExpresado como mediana (rango).

[¥] Expresado como media ± desviación típica

En cuanto a la raza materna, la mayor parte de las gestantes incluidas en nuestro estudio eran de raza caucásica (88.9%), al igual que en el resto de estudios sobre el AUC (Tabla 17). Sin embargo, en ninguno de los trabajos publicados sobre el AUC en la predicción de parto prematuro, se hallaron diferencias significativas en cuanto al riesgo de prematuridad en función de la raza materna. De igual manera, en nuestro estudio, la raza caucásica no difirió de forma significativa entre las pacientes con parto por debajo o por encima de las 28 semanas de gestación ($p=0.215$) (Tabla 24).

Por otra parte, la talla media materna en nuestro estudio fue de 164.86 cm y no se observaron diferencias significativas en la edad gestacional al parto (inferior o superior a 28 semanas) en función de esta variable ($p=0.180$) (Tabla 23). Este dato no pudo ser comparado con el resto de estudios publicados sobre el AUC ya que ninguno de ellos recoge dicha información. Sin embargo, son múltiples los estudios que recogen una posible relación entre la baja talla materna y el riesgo de prematuridad tanto en gestaciones gemelares como en únicas.^{26,28}

En cuanto al hábito tabáquico, el 11.8% de las pacientes incluidas en el estudio eran consumidoras habituales de tabaco (Tabla 17). Este porcentaje fue el menor respecto a todos los trabajos con los que se comparó, excepto con el estudio de Dziadosz et al.,¹⁹⁵ con un porcentaje del 0.7% de gestantes fumadoras entre las incluidas en el estudio. Sin embargo, publicaciones como las de Lynch et al.,¹⁹⁷ muestran un porcentaje elevado de gestantes fumadoras, siendo del 30.7% en su estudio sobre gestaciones únicas y del 23.5% en el estudio sobre gestaciones gemelares. Sin embargo, Knight et al.¹⁹⁷ y Farrás et al.,²⁵² muestran un porcentaje similar al obtenido en el presente trabajo, del 13.1% y del 16.5% respectivamente. Por otra parte, el estudio de Knight et al.,¹⁹⁷ observa un porcentaje significativamente superior de pacientes fumadoras en el grupo de gestantes con parto prematuro antes de las 36 semanas de gestación ($p=0.03$).

Por otro lado, el 76.9% de las gestantes incluidas en nuestro estudio eran pacientes primíparas (Tabla 17). El porcentaje de gestantes primíparas en otros trabajos publicados sobre el riesgo de prematuridad en función del AUC es variable, aunque en la mayoría de los casos es inferior al obtenido en nuestro estudio, en un rango que oscila entre el 35.9% del estudio de Lynch et al.¹⁹⁷ sobre gestaciones únicas y el 61.5% de Dziadosz et al.¹⁹⁵

El estudio de Knight et al.¹⁹⁷ sobre gestaciones gemelares no aporta el dato del porcentaje de pacientes nulíparas. Sin embargo, dicho trabajo refiere una mediana del número de gestaciones de 2.57 embarazos (rango 1.94) y una paridad de 0.90 (rango 1.19), sin que existan diferencias significativas en la edad gestacional al parto en función de dichas variables ($p=0.43$ y $p=0.28$, respectivamente).

El estudio de Lynch et al.¹⁹⁷ sobre gestaciones únicas tampoco observa diferencias significativas en el porcentaje de pacientes nulíparas en función de la edad gestacional al parto superior o inferior a 37 semanas (36.9% y 34.7% respectivamente) ($p=0.81$). La mayor presencia de gestantes múltiparas en otros estudios podría estar justificada por factores socio-culturales y geográficos en función de la población asistida en otros centros hospitalarios.

El 5.2% de las pacientes incluidas en el estudio presentaba el antecedente de una cesárea previa (Tabla 17). Sin embargo, solamente uno de los estudios revisados, el publicado por Dziadosz et al.,¹⁹⁵ incluía dicha variable en sus resultados, siendo ligeramente superior a la recogida en nuestro trabajo (6.6%).

El 30.7% de las pacientes incluidas en nuestro estudio tenían el antecedente de al menos un aborto previo a la gestación actual (Tabla 17). En cambio, estos datos no pudieron compararse con la literatura, ya que ninguno de los estudios revisados recogió en sus datos el antecedente de abortos previos.

En cuanto al antecedente de prematuridad previa, el 0.7% de las gestantes incluidas en nuestro estudio presentaban el antecedente de al menos un parto prematuro, dando a luz todas ellas por encima de las 28 semanas en la gestación actual (Tabla 17). De hecho, esta variable no alcanzó la significación estadística cuando se comparó la tasa de parto prematuro en función de la edad gestacional en el parto actual. Este porcentaje, en la mayoría de estudios revisados oscilaba entre un 6 y un 9%. Esta diferencia podría deberse a que en nuestro estudio existe un alto porcentaje de pacientes nulíparas. Sin embargo, el estudio de Lynch et al.¹⁹⁷ sobre 176 gestaciones únicas con acortamiento cervical, muestra un 32.4% de pacientes con antecedente de parto prematuro. Sepúlveda-Martínez et al.²⁵³ observan que el 12.9% de las pacientes que sufren un parto antes de las 34 semanas en la gestación actual presentan un antecedente de parto prematuro frente a un 4.9% en el grupo control.

Asimismo, fue recogido el antecedente de conización cervical, de manera que el 2.8% de las pacientes incluidas en nuestro estudio presentaba el antecedente de una conización previa a la gestación actual (Tabla 17). El estudio de Dziadosz et al.¹⁹⁵ también recogió este dato, con un 0.8% de pacientes con dicho antecedente, frente al 10.2% del estudio sobre gestaciones únicas de Lynch et al.¹⁹⁷ y al 5.3% en su estudio sobre gestaciones gemelares.²⁵⁶

6.2.2. VARIABLES DEL CURSO GESTACIONAL

En cuanto a las variables recogidas sobre el peso materno a lo largo de la gestación en las pacientes de nuestro estudio, únicamente se pudieron realizar comparaciones con el IMC al final de la gestación, ya que el resto de las variables no fueron recogidas en los estudios sobre el AUC (Tabla 18). El IMC medio al final de la gestación en nuestro estudio fue de 28.88 kg/m², inferior al IMC medio de la mayoría de los estudios, exceptuando el trabajo de Farrás et al.,²⁵² que muestra un IMC medio al final del embarazo inferior a 25 kg/m² en su población. El estudio de Lynch et al.¹⁹⁷ sobre gestaciones únicas muestra una mediana de IMC al final de la gestación de 31.2 kg/m² (rango 7.3 kg/m²) siendo similar al de Knight et al.,¹⁹⁷ que obtiene una mediana de 30.89 kg/m² (rango 7.32 kg/m²). Estos datos son similares en el estudio sobre gestaciones gemelares de Lynch et al.,²⁵⁶ que observa un IMC medio de 30.7 kg/m² en el grupo con parto prematuro por debajo de las 37 semanas frente a 32.2 kg/m² en el grupo de parto a término. Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron la significación estadística.

Otra de las variables recogidas fue el modo de inicio gestacional. En nuestro estudio, el 36.6% de las gestaciones gemelares fueron conseguidas de forma espontánea mientras que el 63.4% restante precisaron un tratamiento de reproducción asistida (Tabla 19). Sin embargo, Knight et al.¹⁹⁷ recogen hasta un 74.1% de gestaciones gemelares espontáneas, frente al 58.8% en el estudio de Lynch et al.²⁵⁶ En cuanto a los estudios sobre el AUC en gestaciones únicas, Dziadosz et al.,¹⁹⁵ recogen entre sus resultados que el 88.27% de las gestaciones únicas incluidas fueron espontáneas.

Asimismo, se recogieron datos sobre la corionicidad de estas gestaciones gemelares, tratándose en el 88.2% de los casos de embarazos bicoriales (Tabla 19). Este porcentaje fue similar al mostrado en los únicos dos estudios (Knight et al.¹⁹⁷ y Lynch et al.²⁵⁶) que recogen este dato, siendo del 80.7% y del 86% respectivamente.

En todos los estudios publicados sobre el uso del AUC como herramienta predictora de parto prematuro, las gestaciones monocoriales monoamnióticas fueron excluidas del análisis ya que son finalizadas de manera prematura en todos los casos.

Por otra parte, fueron recogidas dos complicaciones que pueden alterar el curso gestacional: la diabetes y la enfermedad hipertensiva (Tabla 19). Únicamente dos de las pacientes incluidas en nuestro estudio (0.47%) presentaban una diabetes pregestacional.

Sin embargo, la diabetes gestacional complicó el 16% de las gestaciones gemelares evaluadas; controlándose en la mayor parte de los casos (67.7%) con dieta y requiriendo insulina en el 32.3% de los casos restantes. El porcentaje de diabetes gestacional fue superior al reportado por otros autores de estudios publicados sobre el AUC. Estas diferencias podrían deberse a la utilización de diferentes métodos de cribado de la diabetes gestacional en otras poblaciones o a diferencias en la edad materna o en las tasas de obesidad entre diferentes estudios. El estudio de Knight et al.¹⁹⁷ sobre gestaciones gemelares presenta un porcentaje de diabetes gestacional inferior, del 10.8%. Por otra parte, observamos que Dziadosz et al.¹⁹⁵ reporta un porcentaje inferior de diabetes gestacionales en embarazos únicos, siendo del 7.1%.

En cuanto a la enfermedad hipertensiva del embarazo, un 10.1% de las gestaciones gemelares incluidas en nuestro estudio sufrieron hipertensión como complicación gestacional (Tabla 19). Sin embargo, en ningún caso, la hipertensión fue causa de finalización de la gestación por debajo de las 37 semanas ya que los partos pretérmino indicados médicamente por patología materna fueron excluidos del estudio. El porcentaje de hipertensión en nuestro estudio fue inferior al reportado por el estudio de Knight et al.,¹⁹⁷ que mostró un 18.1% de casos de enfermedad hipertensiva del embarazo e incluso inferior al observado por Dziadosz et al.¹⁹⁵ en gestaciones únicas (13.1%).

Posteriormente, fueron recogidas las diferentes alternativas terapéuticas disponibles para el manejo del riesgo de prematuridad, entre las que se encuentran el pesario obstétrico, el cerclaje y los fármacos tocolíticos. El 1.4% de las pacientes de nuestro estudio (n=6) fueron portadoras de un cerclaje durante la gestación, 5 de ellos de emergencia por prolapso de bolsa amniótica y un caso de un cerclaje profiláctico realizado en un centro ajeno (Figura 21).

En nuestro centro, no se realizan cerclajes profilácticos debido a que hasta el momento el cerclaje primario y secundario tienen una utilidad controvertida en la gestación gemelar.

De los estudios publicados hasta el momento sobre el AUC en gestaciones gemelares, únicamente el de Knight et al.¹⁹⁷ recoge el uso de cerclaje entre sus variables. En dicho estudio, diez pacientes (3.9%) fueron sometidas a un cerclaje durante la gestación, dando a luz siete de ellas por debajo de las 36 semanas de gestación y las tres restantes más allá de dicha edad gestacional. Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p=0.1$).

El porcentaje de pacientes sometidas a cerclaje fue superior al observado en nuestro estudio, debido probablemente a que en nuestro centro no se realizan cerclajes en casos de acortamiento cervical en gestaciones gemelares de forma rutinaria debido a su asociación con un posible incremento del riesgo de prematuridad.

En cambio, el pesario es utilizado en nuestro centro en aquellos casos de acortamiento cervical diagnosticado en pacientes asintomáticas en el segundo trimestre. De las pacientes incluidas en nuestro estudio, un total de 42 pacientes (9.9%) fueron portadoras de pesario durante la gestación por un diagnóstico de acortamiento cervical (LC <25 mm) entre las semanas 20 y 28. Sin embargo, ninguno de los estudios publicados sobre el AUC recogió entre sus variables el uso del pesario obstétrico de Arabin, por lo que dicha variable no pudo ser comparada.

Por último, podemos observar que las pacientes cuyo parto se produjo por debajo de las 28 semanas de gestación mostraron con mayor frecuencia episodios de amenaza de parto prematuro que requirieron tocolisis que las pacientes con partos a edades gestacionales superiores ($p < 0.001$).

6.2.3. VARIABLES ECOGRÁFICAS

6.2.3.1. Longitud cervical en semana 20

La longitud cervical media en las pacientes incluidas en nuestro estudio fue de 38.92 mm con una desviación típica de 6.739 mm, siendo estos hallazgos concordantes con los reportados en estudios similares (Tabla 21).

Dado que el objetivo principal de nuestro estudio es predecir prematuridad extrema (parto por debajo de las 28 semanas), realizamos un análisis bivariante utilizando dicho punto de corte de edad gestacional. Como podemos observar en nuestros resultados, la LC media en semana 20 fue inferior en el grupo de pacientes con parto por debajo de las 28 semanas (34.18 ± 12.79 mm vs 39.04 ± 6.48 mm), sin embargo, estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p=0.237$) (Tabla 25).

En cambio, la mayor parte de los estudios publicados utilizan las 37 semanas de gestación como punto de corte de edad gestacional para realizar dichas comparaciones. En estudios basados en gestaciones únicas, Dziadosz et al.¹⁹⁵ obtienen diferencias significativas en la LC media en la semana 20 entre las gestaciones con parto por debajo y por encima de la semana 37 (36 ± 9 mm vs 40 ± 7 mm, $p<0.001$) (Tabla 47).

De igual manera, Sepúlveda et al.²⁵³ observaron que las pacientes con parto a término presentaban una LC en semana 20 significativamente superior que aquellas con parto por debajo de las 34 semanas [39 mm ($35-43$ mm) vs 35 mm ($30-41$ mm), $p <0.01$]. Sin embargo, Farràs et al.²⁵² no encuentran diferencias significativas en la LC en semana 20 entre las pacientes que dieron a luz a término y las que lo hicieron antes de las 34 semanas de gestación (36.8 ± 5.6 mm vs 35.3 ± 8.5 mm, $p=0.18$) (Tabla 47).

Por otra parte, Lynch et al.,¹⁹⁷ evaluaron en 176 gestaciones únicas diagnosticadas de acortamiento cervical, si el cambio (aumento o disminución) de AUC entre dos mediciones seriadas en el segundo trimestre (entre las semanas 14 y 24 de gestación) se asociaba con diferencias en la LC al inicio y al final del segundo trimestre. La mediana de LC fue de 21.1 mm (rango 4.9 mm) con una mediana de edad gestacional en el momento de la medición de 19 semanas (rango 2 semanas). Los autores no observaron diferencias significativas en la LC en función del cambio del AUC (Tabla 47).

En cuanto a los estudios que evalúan el AUC en gestaciones gemelares, Lynch et al.²⁵⁶ hallaron diferencias significativas en la LC en semana 20 entre las pacientes que dieron a luz por debajo de la semana 37 y las que lo hicieron por encima de dicha edad gestacional (32.8 ± 10.6 mm vs 39.7 ± 6.2 mm, $p=0.001$). Por otra parte, Knight et al.,¹⁹⁷ analizan una población de 259 gestaciones gemelares, con una LC media de 38.21 mm (rango 9.76 mm) en semana 20. Dichos autores observaron diferencias significativas en la LC entre las pacientes con parto antes y después de las 36 semanas de gestación [34.64 mm (rango 11.20 mm) vs 41.11 mm (rango 7.21 mm), $p <0.001$] (Tabla 47).

Tabla 47.-LC en semana 20 en función de la edad gestacional en el parto en estudios publicados sobre el AUC en la predicción de prematuridad

Estudio	Año	n y tipo de población	LC en semana 20
Dziadosz et al ¹⁹⁵ ¥	2016	972 gestaciones únicas.	Media: - Parto > 37 semanas: 40±7 mm - Parto < 37 semanas: 36±9 mm (p<0.001)
Lynch et al ¹⁹⁷ Ω	2017	176 gestaciones únicas con LC < 25 mm.	Mediana 2.11 (rango 0.49)
Farrâs et al ²⁵² ¥	2017	275 gestaciones únicas.	Media: - Parto > 37 semanas: 36.8±5.6 mm. - Parto <37 semanas: 35.3±8.5 mm. (p=0.18)
Sepúlveda-Martínez et al ²⁵³ Ω	2017	318 gestaciones únicas.	Mediana: - Parto > 34 semanas: 39 mm (35-43). - Parto < 34 semanas: 35 mm (30-41). (p< 0.01)
Knight et al ¹⁹⁷ ¥	2018	259 gestaciones gemelares.	Mediana 38.21 (rango 9.76) mm - Parto <36 semanas:34.64(11.20)mm - Parto > 36 semanas: 41.11(7.21) mm
Lynch et al ²⁵⁶ ¥	2018	114 gestaciones gemelares.	Media: - Parto >37 semanas: 39.7±6.2 mm. - Parto < 37 semanas: 32.8±10.6 mm. (p 0.001)
Benito et al [¥]	2020	424 gestaciones gemelares.	Media: - Parto > 28 semanas: 39.04±6.48 mm. - Parto <28 semanas: 34.18±12.79 mm. (p=0.237).

Ω Expresado como mediana (rango)

¥ Expresado como media ± desviación típica.

6.2.3.2. Longitud cervical en semana 24

La longitud cervical media en la semana 24 en las pacientes incluidas en nuestro estudio fue de 35.84 mm con una desviación típica de 8.846 mm. La mediana fue de 37 mm con un rango intercuartílico de 9 mm (Tabla 21). Sin embargo, estos hallazgos no pudieron ser comparados con la mayor parte de los estudios publicados sobre el AUC ya que no recogen datos sobre la medición del AUC a las 24 semanas de gestación.

Únicamente el estudio de Lynch et al.¹⁹⁷ evaluando el papel del cambio del AUC en la predicción de prematuridad en gestaciones únicas con acortamiento cervical recoge dicha variable. La mediana de edad gestacional en el momento de la medición fue de 23 semanas (rango 1.3 semanas) y la mediana de la medición fue de 18.3 mm (rango 7.9 mm). En dicho estudio, los autores observaron que las pacientes con un aumento del AUC a lo largo del segundo trimestre presentaron una LC significativamente inferior al final del segundo trimestre respecto a las pacientes con una disminución del AUC [16.4 mm (0-42.4 mm) vs 20 mm (0.33-3.27 mm), $p=0.03$].

Sin embargo, en el análisis bivariante de nuestro estudio, no se objetivaron diferencias significativas en la LC medida en la semana 24 entre las pacientes con parto por debajo o por encima de las 28 semanas de gestación [20 (12) mm vs 37 (9) mm, $p=1$].

6.2.3.3. Ángulo uterocervical en semana 20

La media de AUC medido en torno a la semana 20 de gestación en nuestro estudio fue de 103.31 grados con una desviación típica de 19.47 grados (Tabla 21). Estos datos son similares a los obtenidos en otros estudios sobre gestaciones gemelares. El estudio de Knight et al.,¹⁹⁷ presenta una mediana de AUC en semana 20 de 104.55 grados con un rango intercuartílico de 13.45 grados. Sin embargo, otros estudios similares como el de Lynch et al.,²⁵⁶ muestran AUC superiores, con una media de 123.8 grados y una desviación típica de 25.9 grados (Tabla 48).

Posteriormente, evaluamos si existían diferencias en el AUC medido en la semana 20 entre las pacientes que dieron a luz por debajo de la semana 28 y las que lo hicieron a edades gestacionales superiores. Se pudo objetivar que, efectivamente, las pacientes con un parto prematuro por debajo de las 28 semanas, presentaban un AUC significativamente más obtuso que aquellas con un parto a edades gestacionales superiores (130 ± 12 grados vs 102.61 ± 19.15 grados, $p < 0.001$) (Tabla 25).

Tabla 48.- AUC en semana 20 y diferencias en función de la edad gestacional al parto en estudios publicados sobre el AUC en la predicción de prematuridad

Estudio	Año	n y tipo de población	AUC en semana 20
Dziadosz et al. ¹⁹⁵ ¥	2016	972 gestaciones únicas.	Media: - Parto > 37 semanas: 93±26° - Parto < 37 semanas: 120±27° (p<0.001)
Farrâs et al. ²⁵² ¥	2017	275 gestaciones únicas.	Media: - Parto > 37 semanas: 94.5 ± 22.7° - Parto < 37 semanas: 105.2 ± 21.6° (p=0.015)
Sepúlveda-Martínez et al. ²⁵³ Ω	2017	318 gestaciones únicas.	Mediana: - Parto > 34 semanas: 99.5° (26.4°) - Parto < 34 semanas: 106.1° (26.4°)
Knight et al. ¹⁹⁷ Ω	2018	259 gestaciones gemelares.	Mediana: 104.55° (rango 13.45°). - Parto < 36 semanas: 113.49° (8.66°) - Parto > 36 semanas: 98.69° (5.75°) (p < 0.001)
Lynch et al. ²⁵⁶ ¥	2018	114 gestaciones gemelares.	Media: 123.8 ± 25.9° - Parto > 37 semanas: 117.9 ± 27.1° - Parto < 37 semanas: 133.1 ± 23.1° (p=0.002)
Benito et al. [¥]	2020	424 gestaciones gemelares.	Media: - Parto > 28 semanas: 39.04 ± 6.48°. - Parto < 28 semanas: 34.18 ± 12.79°. (p < 0.001).

Ω Expresado como mediana (rango).

¥ Expresado como media ± desviación típica.

Estos resultados no han podido compararse de manera directa con otros estudios similares, ya que ninguno de ellos evalúa el riesgo de prematuridad extrema. Sin embargo, estudios como el de Knight et al.,¹⁹⁷ muestran una mediana de AUC de 113.49 grados (rango 8.66) en pacientes que dieron a luz antes de las 36 semanas frente a una mediana de AUC de 98.69 grados (rango 5.75) en las pacientes con parto más allá de dicha edad gestacional, alcanzando la significación estadística ($p < 0.001$) (Tabla 48).

De igual manera, Lynch et al.,²⁵⁶ observaron que existían diferencias significativas en el AUC medido en torno a la semana 20 de gestación entre las pacientes con gestaciones gemelares cuyo parto se desencadenaba de forma prematura antes de las 37 semanas de gestación o a una edad gestacional superior, siendo de 133.1 grados y 117.9 grados respectivamente ($p = 0.02$) (Tabla 48).

Estas diferencias también han sido encontradas en los estudios publicados sobre el AUC en gestaciones únicas, como el de Farràs et al.,²⁵² que muestra un AUC medio en pacientes con parto por debajo de las 34 semanas de 105.2 ± 21.6 grados y de 94.5 ± 22.7 grados en pacientes con parto a término; diferencias que alcanzan la significación estadística ($p = 0.015$). Asimismo, Dziadosz et al.¹⁹⁵ observan que las pacientes con parto a término presentan un AUC más agudo que las pacientes con parto prematuro (93 ± 26 grados vs 120 ± 27 grados, $p < 0.001$). La mediana de AUC en semana 20 en el estudio de Sepúlveda-Martínez et al.²⁵³ fue de 99.5 (rango 26.4) grados en el grupo de pacientes con parto a término y de 106.1 (rango 26.4) grados en el grupo de parto prematuro por debajo de las 34 semanas de gestación. Dichas diferencias también alcanzaron la significación estadística ($p = 0.04$) (Tabla 48).

6.2.3.4. Cambio en la LC

El cambio en la LC medio entre las dos mediciones (semana 20 y 24) en nuestra población fue de -3.10 mm con una desviación típica de 6.85 mm. La mediana del cambio de LC fue de -2 mm con un rango de 8 mm (Tabla 21).

En el análisis bivalente, se evaluó la asociación del cambio de LC con la edad gestacional en el momento del parto de nuestras pacientes (superior o inferior a las 28 semanas). En dicho análisis se observó que las pacientes con parto por debajo de las 28 semanas presentaban una disminución mayor de la LC entre las semanas 20 y 24 que las pacientes con parto a edades gestacionales superiores [-8 (rango 16) mm vs -2 (rango 8) mm, $p = 0.008$] (Tabla 25).

Por tanto, podemos concluir que, a pesar de que la LC medida de manera aislada en la semana 20 y 24 no se asoció significativamente con parto por debajo de las 28 semanas de gestación, la modificación cervical entre ambas mediciones sí que alcanzó la significación estadística. Estos hallazgos podrían indicar que, el cambio de LC podría ser mejor predictor de prematuridad extrema que su medición aislada en este rango de edad gestacional.

El cambio de LC entre la medición de la semana 20 y 24 no pudo ser comparada con datos de otros estudios sobre el AUC, ya que ninguno de ellos recoge dicha variable. En cambio, en las últimas décadas han sido publicados múltiples estudios como el de Moroz et al.,¹⁸³ que han demostrado que las pacientes con gestaciones gemelares que presentan un descenso de la longitud cervical a lo largo del segundo trimestre, presentan un mayor riesgo de parto prematuro por debajo de las 35 semanas de gestación.

6.2.3.5. Cambio en el AUC

El cambio medio de AUC entre las mediciones de la semana 20 y 24 de gestación fue de 3.94 grados con una desviación típica de 22.81 grados (Tabla 21).

Es importante destacar que, aunque el AUC medido de manera aislada en la semana 20 y en la semana 24 se asoció estadísticamente con el parto por debajo de las 28 semanas de gestación, el cambio entre ambas mediciones (semana 20 y 24) no mostró diferencias significativas en función de la edad gestacional al parto (inferior o superior a las 28 semanas). Las pacientes con parto por debajo de las 28 semanas mostraron un cambio medio de AUC de 9.86 ± 24.22 grados frente a los 3.80 ± 22.80 grados de las pacientes cuyo parto se produjo más allá de las 28 semanas (Tabla 25).

Estos resultados podrían indicar que el AUC tiene mayor valor de forma aislada pero que, sin embargo, su modificación a lo largo del segundo trimestre no implica necesariamente un incremento del riesgo de parto prematuro por debajo de las 28 semanas de gestación.

Hasta el momento, no existe ningún estudio en gestaciones gemelares que evalúe si el cambio de AUC entre dos mediciones seriadas en el segundo trimestre se asocia a un incremento del riesgo de prematuridad. Sin embargo, Lynch et al.¹⁹⁶ publicaron en 2017 un estudio que evalúa el papel del cambio del AUC en segundo trimestre en una población de gestaciones únicas con acortamiento cervical (LC < 25 mm). En este estudio, concluyen que, aunque el hallazgo de un AUC superior a 105 grados en el segundo trimestre se asoció significativamente con el riesgo de parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación, el aumento de AUC entre dos mediciones seriadas en el segundo trimestre no se asoció con un incremento significativo del riesgo de prematuridad en mujeres con un cérvix acortado.

6.2.4. VARIABLES RELACIONADAS CON EL PARTO

6.2.4.1. Edad gestacional en el momento del parto

La edad gestacional media en el momento del parto fue de 254.76 días, lo que corresponde con 36⁺³ semanas de gestación. La mediana fue de 260 días (37⁺¹ semanas) con un rango de 17 días.

Los estudios basados en gestaciones únicas presentan edades gestacionales medias más elevadas debido a que estos embarazos presentan un menor riesgo de prematuridad y se prolongan hasta edades gestacionales más avanzadas que las gestaciones gemelares.

Sin embargo, cuando comparamos nuestros hallazgos con los de un estudio similar realizado sobre gestaciones gemelares como el de Knight et al.,¹⁹⁷ observamos que la edad gestacional en el momento del parto fue inferior en su estudio, con una mediana de 34.83 (rango 3.48) semanas.

Es importante remarcar que la prevalencia de prematuridad en nuestra población (especialmente de prematuridad extrema) es muy baja. La tasa de parto prematuro por debajo de las 28 semanas fue del 2.8% (n=12), por debajo de las 32 semanas del 5.4% (n=23), por debajo de las 34 semanas del 10.4% (n=44) y un 43.9% por debajo de las 37 semanas. Por tanto, la mayor parte de la prematuridad se concentra entre las 34 y las 37 semanas de gestación, edad gestacional correspondiente a una prematuridad tardía y que confiere un mejor pronóstico de supervivencia y morbilidad a estos neonatos (Tabla 22).

El estudio de Lynch et al.,²⁵⁶ también realizado sobre una población de gestaciones gemelares, muestra una tasa de parto prematuro por debajo de las 37 semanas del 43%, similar a la observada en nuestra población de estudio. Sin embargo, las tasas de parto prematuro por debajo de las 34 y 32 semanas fueron superiores a las observadas en nuestro trabajo, siendo del 21.4% y del 17.1% respectivamente. En cambio, en este trabajo no se especifica la tasa de parto por debajo de las 28 semanas de gestación.

El trabajo publicado por Knight et al.,¹⁹⁷ muestra una tasa de parto prematuro por debajo de las 36 semanas del 44.8%. Esta tasa de prematuridad es similar a la obtenida en nuestro estudio. Sin embargo, presentan unas tasas muy superiores de prematuridad antes de las 32 y 28 semanas de gestación, siendo del 16.9% y del 6.9% respectivamente.

La baja prevalencia de prematuridad extrema en nuestro estudio podría deberse a la existencia de un protocolo asistencial uniforme en el manejo de las pacientes con riesgo de parto prematuro y el uso protocolizado de las diferentes alternativas terapéuticas disponibles para el manejo del riesgo de prematuridad que han sido expuestas previamente.

6.2.4.2. Tipo de parto y variables neonatales

En el análisis de los resultados de nuestro estudio se observaron diferencias significativas en las variables sobre el parto, observando que las gestaciones que finalizaron antes de las 28 semanas de gestación requirieron con más frecuencia una cesárea que aquellas que terminaron más allá de las 28 semanas de gestación (Tabla 24). Esto puede explicarse porque existen más indicaciones de cesárea electiva en caso de gestaciones por debajo de las 28 semanas.

En el caso gestaciones gemelares de menos de 32 semanas o con un PFE menor de 1500 gramos, cuando el primer gemelo se encuentra en presentación cefálica pero el segundo se encuentra en otra presentación, está indicada la realización de una cesárea electiva. Sin embargo, en gestaciones de más de 32 semanas o con PFE superior a los 1500 gramos, se podría intentar un parto vaginal siempre y cuando el primer gemelo esté en presentación cefálica, independientemente de la presentación del segundo gemelo.

Por el contrario, Lynch et al.,²⁵⁶ en su estudio sobre gestaciones gemelares observaron una mayor tasa de cesárea en el subgrupo de gestantes con parto más allá de la semana 37. Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p=0.06$).

Por otro lado, Knight et al.¹⁹⁷ no objetivaron diferencias significativas en la tasa de cesárea o parto vaginal en las gestaciones gemelares utilizando como punto de corte las 36 semanas de gestación.

Asimismo, se encontraron diferencias significativas en cuando al peso al nacimiento de ambos gemelos entre las pacientes con parto antes y después de las 28 semanas de gestación, debido a la diferencia de edad gestacional en el momento del parto (Tabla 24).

6.2.5. CURVAS ROC

Tras el análisis descriptivo y el análisis bivariante, se elaboraron curvas ROC para determinar la capacidad de predicción de prematuridad de la LC y del AUC a tres edades gestacionales: 28, 32 y 34 semanas de gestación.

6.2.5.1. Predicción de parto por debajo de la semana 28

❖ Ángulo uterocervical

El AUC medido en la semana 20 de gestación presentó un área bajo la curva para predecir parto prematuro por debajo de las 28 semanas de 0.902, lo que muestra una buena capacidad del AUC medido en semana 20 para predecir prematuridad extrema ($p < 0.001$; error estándar ± 0.027 ; IC 95% 0.850-0.954) (Figura 23, Tabla 26). La interpretación extraída de estos resultados es que la probabilidad de clasificar correctamente a una paciente en riesgo o no de parto prematuro del AUC es del 90% para la medición de la semana 20.

Este resultado es comparable con el de otros estudios similares sobre población gemelar, como el de Knight et al.¹⁹⁷ que mostró un área bajo la curva del AUC medido en semana 20 de 0.882 para predecir parto prematuro por debajo de las 28 semanas ($p < 0.001$; error estándar ± 0.03 ; IC 95% 0.83-0.94) .

Por otra parte, la medición ecográfica del AUC en semana 24 también mostró una buena capacidad predictiva de parto prematuro por debajo de la semana 28, con un área bajo la curva de 0.891 ($p < 0.01$; error estándar ± 0.036 ; IC 95% 0.821-0.962). De esta manera, la probabilidad de clasificar correctamente a una paciente como de alto o bajo riesgo de sufrir un parto por debajo de las 28 semanas con esta medición es del 89% (Figura 23, Tabla 26).

La capacidad predictiva del AUC medido en semana 24 no pudo compararse con estudios similares ya que el resto de estudios no determinaron la capacidad de predicción del AUC a esta edad gestacional.

❖ Longitud cervical

De igual manera, evaluamos la capacidad de predicción de parto prematuro por debajo de las 28 semanas de la medición ecográfica de la LC en semana 20 y 24 de gestación. La medición de LC en semana 20 de embarazo mostró un área bajo la curva de 0.620, muy inferior a la del AUC expresando, por tanto, una peor capacidad de discriminación entre las gestantes con un riesgo real de parto por debajo de las 28 semanas ($p=0.175$; error estándar ± 0.094 ; IC 95%: 0.435-0.805) (Figura 27, Tabla 30).

El estudio de Knight et al.¹⁹⁷ sobre gestaciones gemelares también evaluó la capacidad de la LC medida en semana 20 para predecir parto prematuro por debajo de las 28 semanas. El área bajo la curva obtenido fue de 0.736 ($p=0.001$; error estándar ± 0.06 ; IC 95% 0.61-0.86), superior a la obtenida en nuestro estudio, pero igualmente inferior al área bajo la curva obtenida por el AUC medido en semana 20.

Sin embargo, en nuestro estudio, la medición de la LC en semana 24 mostró una mejor capacidad predictiva de parto por debajo de las 28 semanas, probablemente por la mayor cercanía de la medición a la edad gestacional en el momento del parto. El área bajo la curva obtenida fue de 0.813 ($p < 0.001$; error estándar ± 0.092 ; IC 95% 0.633-0.993) (Figura 27, Tabla 30).

La capacidad predictiva de la LC medida en semana 24 no pudo compararse con estudios similares ya que el resto de estudios no determinaron la capacidad de predicción del LC a esta edad gestacional.

6.2.5.2. Predicción de parto por debajo de la semana 32

❖ Ángulo uterocervical

El AUC medido en la semana 20 de gestación presentó un área bajo la curva para predecir parto prematuro por debajo de las 32 semanas de 0.740, lo que muestra una capacidad moderada para predecir prematuridad por debajo de las 32 semanas de gestación ($p < 0.001$; error estándar ± 0.058 ; IC 95% 0.627-0.854). La interpretación extraída de estos resultados es que la probabilidad de clasificar correctamente a una paciente en riesgo o no de parto prematuro por debajo de la semana 32 del AUC es del 74% para la medición de la semana 20 (Figura 24, Tabla 27).

El estudio de Knight et al.¹⁹⁷ también evaluó la capacidad de predicción de parto por debajo de las 32 semanas tanto para el AUC como para la LC, obteniendo un área bajo la curva para el AUC superior a la obtenida en nuestro estudio, 0.887 ($p < 0.001$; error estándar ± 0.02 ; IC 95% 0.84-0.93).

En nuestro estudio, la medición del AUC en la semana 24 mostró una capacidad predictiva similar a la medición de la semana 20, con un área bajo la curva de 0.721 ($p < 0.001$; error estándar ± 0.061 ; IC 95% 0.601-0.804) (Figura 24, Tabla 27).

La capacidad predictiva del AUC medido en semana 24 no pudo compararse con estudios similares ya que el resto de estudios no determinaron la capacidad de predicción del AUC a esta edad gestacional.

❖ Longitud cervical

La medición ecográfica de la LC en semana 20 de gestación presentó una baja capacidad discriminadora de gestantes en riesgo de parto por debajo de las 32 semanas de gestación. El área bajo la curva obtenida fue de 0.620 ($p=0.058$; error estándar ± 0.058 ; IC 95% 0.496-0.744). De esta manera, la probabilidad de clasificar correctamente a una paciente en riesgo o no de parto por debajo de las 32 semanas de gestación de la LC medida en semana 20 fue del 62% (Figura 28, Tabla 31).

El área bajo la curva obtenida en el estudio de Knight et al.¹⁹⁷ para la LC medida en semana 20 fue de 0.709 ($p < 0.001$; error estándar ± 0.04 ; IC 95% 0.62-0.79). En cualquier caso, al igual que ocurre en nuestro estudio, el área bajo la curva de la LC fue muy inferior a la del AUC.

En cuanto a la medición de LC en semana 24 en nuestro estudio, presentó un área bajo la curva para predecir parto a una edad gestacional inferior a las 32 semanas de 0.793 ($p < 0.001$; error estándar ± 0.063 ; IC 95% 0.669-0.916) (Figura 28, Tabla 31). El hecho de que el área bajo la curva sea superior al mostrado por la medición de la semana 20 probablemente pueda explicarse por la mayor cercanía entre la determinación en la semana 24 y el parto.

La capacidad predictiva de la LC medida en semana 24 no pudo compararse con estudios similares ya que el resto de estudios no determinaron la capacidad de predicción del LC a esta edad gestacional.

6.2.5.3. Predicción de parto por debajo de la semana 34

❖ Ángulo uterocervical

La medición ecográfica del AUC en semana 20 mostró un área bajo la curva para predecir parto por debajo de la semana 34 de 0.676 ($p = 0.001$; error estándar ± 0.048 ; IC 95% 0.582-0.771) (Figura 25, Tabla 28). Esta área bajo la curva es inferior a la obtenida por el AUC para predicción de parto prematuro por debajo de la semana 28 y 32, probablemente debido a que la medición en la semana 20 está muy alejada en el tiempo de la edad gestacional en el momento del parto.

El estudio de Dziadosz et al.¹⁹⁵ sobre 972 gestaciones únicas obtuvo un área bajo la curva para la medición del AUC en semana 20 y predicción de parto por debajo de las 34 semanas de 0.787 ($p < 0.001$; error estándar ± 0.03 ; IC 95% 0.72-0.86). Este mismo estudio también evaluó la capacidad de predicción de parto prematuro por debajo de las 37 semanas de esta medición, obteniendo un área bajo la curva de 0.78 ($p < 0.001$; error estándar ± 0.03 ; IC 95% 0.70-0.81).

Lynch et al.²⁵⁶ también evaluaron la capacidad de predicción de parto prematuro por debajo de la semana 37 en gestaciones gemelares obteniendo un área bajo la curva para la medición del AUC en semana 20 de 0.66 ($p=0.003$; error estándar ± 0.05 ; IC 95% 0.56-0.76).

En cuanto a la medición del AUC en semana 24 en nuestro estudio, presentó un área bajo la curva para predecir parto por debajo de las 34 semanas ligeramente superior, 0.716 ($p<0.001$; error estándar ± 0.045 ; IC 95% 0.629-0.804) (Figura 25, Tabla 28). Estos resultados no pudieron compararse con el resto de estudios publicados ya que no recogen dicha información.

❖ Longitud cervical

La medición ecográfica de la LC en semana 20 de gestación presentó una baja capacidad discriminatoria de gestantes en riesgo de parto por debajo de las 34 semanas de gestación. El área bajo la curva obtenido fue de 0.632 ($p=0.047$; error estándar ± 0.047 ; IC 95% 0.541-0.724) (Figura 29, Tabla 32). De esta manera, la probabilidad de clasificar correctamente a una paciente en riesgo o no de parto por debajo de las 34 semanas de gestación de la LC medida en semana 20 fue del 63%.

La medición ecográfica de la semana 24 mostró un área bajo la curva para predicción de parto prematuro por debajo de las 34 semanas de 0.696 ($p<0.001$, error estándar ± 0.051 ; IC 95% 0.596-0.795) (Figura 29, Tabla 32).

Como podemos observar, el área bajo la curva del AUC es superior para predicción de parto por debajo de la semana 28 que para predicción de parto prematuro a edades gestacionales más avanzadas. Este hecho podría explicarse probablemente por la distancia entre la medición ecográfica y el parto prematuro. Es decir, el AUC medido en la semana 20 es mejor predictor de prematuridad extrema que de la prematuridad a edades gestacionales más avanzadas.

6.2.6. SELECCIÓN DEL PUNTO DE CORTE

En nuestro estudio, el punto de corte seleccionado por aportar los mejores valores de sensibilidad y especificidad fue de 120 grados para la medición de la semana 20 y de 121 grados para la medición de la semana 24. Este punto de corte en la semana 20 aportó unos valores de sensibilidad del 88.9% y una especificidad del 83.3% para predicción de parto por debajo de las 28 semanas.

A la hora de predecir parto por debajo de las 32 semanas, el punto de corte de 120 grados aportó una sensibilidad muy inferior (47.1%) y una especificidad similar (82.9%). La sensibilidad continúa descendiendo en la predicción de prematuridad por debajo de las 34 semanas de gestación (38.2%) mientras que la especificidad se mantiene estable (81%).

Existe una variabilidad importante en el punto de corte seleccionado en los diferentes estudios publicados sobre el AUC como factor predictor de prematuridad. El punto de corte seleccionado en nuestro estudio fue superior al seleccionado en la mayoría de estudios similares.

El primer estudio publicado sobre el AUC por Dziadosz et al.,¹⁹⁵ seleccionó un punto de corte de 95 grados para predicción de parto prematuro por debajo de las 37 semanas en gestaciones únicas. Este punto de corte fue seleccionado por aportar una sensibilidad del 81% y una baja tasa de falsos positivos.

El punto de corte seleccionado en el estudio realizado sobre gestación única por Sur et al.,²⁵⁴ fue de 127.66 grados. Este punto de corte fue seleccionado por ser la media de AUC entre las pacientes con parto prematuro (< 37 semanas) y aportó unos valores de sensibilidad del 80% y una especificidad del 88.23%.

El estudio de Knight et al.¹⁹⁷ en población gemelar mostró como punto de corte óptimo el AUC de 114 grados para predicción de parto prematuro por debajo de las 38 semanas de gestación, aportando una sensibilidad del 80%, una especificidad del 84% y un valor predictivo negativo del 99%. Sin embargo, el punto de corte seleccionado para predicción de parto por debajo de las 32 semanas de gestación fue de 110 grados, aportando una sensibilidad del 80% y una especificidad del 82%.

El estudio de Lynch et al.²⁵⁶ sobre gestaciones gemelares, seleccionó dos puntos de corte: de 95 grados, por ser el reportado por Dziadosz et al.¹⁹⁵ en el estudio con mayor tamaño muestral publicado hasta el momento sobre gestaciones únicas, y de 110 grados, por ser el reportado por Knight et al.,¹⁹⁷ en el único estudio publicado hasta ese momento sobre gestación gemelar. El punto de corte de 110 grados, aportó una sensibilidad del 85.7%, una especificidad del 43.1%, un VPN del 80%, una likelihood ratio positiva de 1.5 y una likelihood ratio negativa de 0.3 para predicción de parto por debajo de la semana 37.

Todos los estudios publicados hasta el momento sobre el AUC evalúan una medición única en la semana 20 por lo que el punto de corte seleccionado en la semana 24 no puede ser comparado con estudios similares.

En cuanto al punto de corte de LC, la mayor parte de los estudios publicados utilizan, al igual que el presente trabajo, el punto de corte de 25 mm en segundo trimestre por haber sido establecido como punto de corte de normalidad por las principales guías de práctica clínica. En nuestro estudio, este punto de corte aportó unos bajos valores de sensibilidad para predicción de prematuridad a todas las edades gestacionales estudiadas. La sensibilidad fue del 18.2% para predicción de parto por debajo de las 28 semanas de gestación, del 9.1% para parto por debajo de las 32 semanas y del 7% para parto antes de las 34 semanas de gestación. Sin embargo, los valores de especificidad superaron el 98% para predicción de parto a las tres edades gestacionales estudiadas. El valor predictivo positivo de esta medición fue del 22.22% para predicción de parto antes de las 28 y 32 semanas y del 33.33% para parto antes de las 34 semanas de gestación. Sin embargo, los VPN fueron del 97.79%, 95.10% y 90.20% respectivamente.

Estos resultados son comparables con los de Lynch et al.²⁵⁶ que, en su estudio sobre gestaciones gemelares, observaron que el punto de corte de LC de 25 mm medido en la semana 20 aportaba una baja sensibilidad (14.3%). En cambio, dicho punto de corte presentaba una especificidad elevada, del 98.5%, un VPP del 87.5% y un VPN del 60.3% con una likelihood ratio positiva de 9.3 y una likelihood ratio negativa de 0.9. Sin embargo, el estudio de Knight et al.¹⁹⁷ utilizó 20 mm como punto de corte. Este punto de corte aportó unos valores de sensibilidad del 35%, una especificidad del 95% y un VPN del 94% para predicción de parto por debajo de las 28 semanas de gestación. En cambio, la sensibilidad fue del 53%, la especificidad del 85% y el VPN del 96% para la predicción de prematuridad por debajo de las 32 semanas de gestación.

Por otra parte, en nuestro estudio, el cambio de AUC entre dos mediciones seriadas en el segundo trimestre (semana 20 y semana 24) no alcanzó la significación estadística. Estos resultados son comparables con los del único estudio publicado hasta el momento evaluando el papel de la modificación del AUC en la predicción de prematuridad. Dicho estudio concluye que el aumento o disminución del AUC entre dos mediciones en el segundo trimestre no actúa como factor predictor de prematuridad antes de las 37 semanas de gestación en embarazos únicos con un cérvix acortado.

Finalmente, el punto de corte seleccionado para el cambio de LC fue de -7.5 mm entre las mediciones de la semana 20 y la semana 24. Dicho punto de corte aportó una sensibilidad del 66.7% y una especificidad del 79.2% para predicción de parto prematuro por debajo de las 28 semanas. La sensibilidad y especificidad de este punto de corte a la hora de predecir parto prematuro por debajo de las 32 semanas fue del 60% y del 80.2% respectivamente. Por último, el punto de corte de -7.5 mm presentó una sensibilidad de 47.5% y una especificidad del 81% para predecir parto por debajo de las 34 semanas de gestación. Ninguno de los estudios publicados hasta el momento comparando la LC y el AUC en la predicción de prematuridad cuantificó el cambio de LC entre dos mediciones en el segundo trimestre por lo que estos resultados no pueden ser comparados.

6.2.7. REGRESIÓN LOGÍSTICA

Tras seleccionar los puntos de corte óptimos para predicción de parto prematuro a cada edad gestacional, se llevó a cabo una regresión logística para cuantificar el riesgo de prematuridad de cada una de las mediciones.

De esta manera, una paciente con un AUC superior a 120 grados en la semana 20 de gestación, presentó un riesgo de prematuridad extrema (parto por debajo de las 28 semanas de gestación) casi 40 veces superior a las pacientes con un AUC igual o inferior a 120 grados en la semana 20 de gestación (Tabla 34). Estos resultados son comparables con los expuestos por Knight et al.,¹⁹⁷ que, en su estudio sobre gestaciones gemelares, concluyen que las pacientes con un AUC superior a 114 grados en la ecografía realizada en torno a las 20 semanas de gestación presentan un riesgo 24.3 veces superior de tener un parto prematuro antes de alcanzar las 28 semanas de gestación ($p < 0.001$; IC 95%: 6.7-88.5) respecto a las pacientes con un AUC inferior.

Por otra parte, las pacientes que presentaron un AUC superior a 120 grados en la semana 20, tuvieron un riesgo 4.23 veces superior de sufrir un parto prematuro por debajo de las 32 semanas que las pacientes con un AUC igual o inferior a 120 grados (Tabla 34). De manera similar, Knight et al.¹⁹⁷ obtienen una OR para parto prematuro por debajo de las 32 semanas de gestación de 15.7 ($p < 0.001$; IC 95%: 7.2-34.4) para las pacientes con un AUC superior a 110 grados en la semana 20.

Finalmente, las pacientes con un AUC superior a 120 grados mostraron un riesgo 2.66 veces superior de parto prematuro antes de las 34 semanas que las pacientes con un AUC igual o inferior a 120 grados en la semana 20 de gestación (Tabla 34).

Asimismo, el AUC superior a 121 grados medido en semana 24 resultó estadísticamente significativo para predecir parto a las tres edades gestacionales estudiadas. Las pacientes con un AUC $> 121^\circ$ en semana 24 presentaron 16.29 veces más riesgo de sufrir un parto prematuro por debajo de la semana 28, 4.55 veces más riesgo de sufrir un parto por debajo de las 32 semanas y 4.09 veces más riesgo de sufrir un parto por debajo de las 34 semanas que las pacientes con un AUC inferior a dicha edad gestacional (Tabla 35). Sin embargo, estos datos no pudieron ser comparados con la literatura ya que ninguno de los estudios publicados hasta el momento sobre el AUC realiza la medición de dicho ángulo en semana 24.

Por otra parte, no se llevó a cabo la regresión logística para el cambio de AUC ya que esta variable no alcanzó la significación estadística para predicción de parto prematuro a ninguna de las edades gestacionales estudiadas.

En cuanto a la LC de 25 mm medida en semana 20, las pacientes con una LC inferior a dicho punto de corte presentaron un riesgo 12.7 veces superior de prematuridad extrema que las pacientes que presentaban una LC superior. Sin embargo, la LC de 25 mm no se asoció de forma estadísticamente significativa con parto por debajo de las 32 y 34 semanas de gestación (Tabla 36).

Por otra parte, la LC de 25 mm medida en semana 24 alcanzó la significación estadística para predecir parto prematuro a todas las edades gestacionales estudiadas. De esta manera, una paciente con una LC < 25 mm en semana 24, presentaba 17.53 veces más riesgo de sufrir un parto prematuro por debajo de las 28 semanas, 11.92 veces más riesgo de parto por debajo de la semana 32 y 6.5 veces más riesgo de parto por debajo de las 34 semanas que aquellas pacientes con una LC > 25 mm (Tabla 37).

Estos resultados son concordantes con los de múltiples estudios que han asociado el acortamiento cervical con el riesgo de prematuridad tanto en gestaciones gemelares como en únicas.¹⁶⁶⁻¹⁸⁵ Un trabajo que evaluó la LC en 1163 gestaciones gemelares entre las semanas 22 y 24 de gestación, observó que la tasa de parto prematuro antes de la semana 32 fue del 66% en mujeres con una LC inferior a 10 mm; del 24% si la LC era inferior a 20 mm; del 12% si el cérvix era inferior a 25 mm y sólo del 1% si la LC superaba los 40 mm.¹⁷⁸

Finalmente, el cambio de LC superior a -7.5 mm entre las mediciones de la semana 20 y la semana 24 se asoció a riesgo de prematuridad tanto por debajo de las 28, 32 como por debajo de las 34 semanas, con OR de 3.96, 4.59 y 3.37 respectivamente (Tabla 38).

Estos resultados son concordantes con múltiples estudios como el de Moroz et al.²⁵⁷ que han observado que el cambio de LC en gestaciones únicas se asocia con una activación prematura del proceso del parto, permitiendo identificar a pacientes en riesgo de prematuridad.

Asimismo, existe evidencia de que la modificación cervical en el segundo trimestre se asocia con un incremento del riesgo de prematuridad en gestaciones múltiples. Una serie de casos de gestaciones gemelares observó que existían diferencias significativas en el cambio de LC entre las semanas 24 y 28 entre pacientes que dieron a luz por encima o por debajo de las 36 semanas de gestación (-0.18 vs -0.29 cm/semana).²⁵⁸

Otro estudio publicado por Fox et al.²⁵⁹ observó en una población de 121 gestaciones gemelares que un acortamiento de la LC igual o superior al 20% entre dos mediciones entre el segundo y tercer trimestre separadas entre 2 y 6 semanas, incrementaba de manera significativa el riesgo de prematuridad. Por último, Moroz et al.¹⁸³ observaron que el cambio de LC a lo largo del segundo trimestre se asociaba con un mayor riesgo de prematuridad, concluyendo por tanto que sería recomendable realizar mediciones seriadas de LC en este tipo de población para detectar a aquellas pacientes en riesgo de prematuridad.

6.2.8. VALORES PREDICTIVOS Y LIKELIHOOD RATIO

Como podemos observar, los puntos de corte de AUC seleccionados en nuestro estudio presentan elevados VPN (superiores al 90%) para descartar prematuridad a todas las edades gestacionales estudiadas (Tablas 39-42). Este hecho implica que, en caso de que la paciente presente un AUC negativo en la ecografía transvaginal realizada durante el segundo trimestre, el riesgo de parto prematuro es muy bajo.

En cambio, los VPP mostrados por esta prueba son muy bajos (Tablas 39-42). Este hecho puede justificarse por la baja prevalencia de prematuridad en nuestra muestra. Para tratar de obtener VPP más elevados, podría utilizarse un punto de corte que aporte una mayor especificidad, asumiendo de esta manera una reducción en la sensibilidad del test.

Por otra parte, la LC presenta de igual manera elevados VPN, muy similares a los del AUC. Sin embargo, presenta unos VPP superiores en relación al AUC para la predicción de parto prematuro a las tres edades gestacionales estudiadas.

Sin embargo, dado que los valores predictivos se ven muy influenciados por la prevalencia de la enfermedad o evento estudiado, también fue calculada la razón de verosimilitud o likelihood ratio que es independiente de la prevalencia de la enfermedad.

Como podemos observar, la likelihood ratio positiva fue de 5.24 para la medición de AUC de 120 grados en la semana 20 de gestación y parto por debajo de las 28 semanas. Este valor implica un cambio relevante en la probabilidad posttest, lo cual determina un probable cambio de decisiones clínicas. Este hecho implica que es 5 veces más probable que una paciente con parto por debajo de las 28 semanas presente un AUC > 120 grados en la semana 20 de gestación que una paciente con parto a edades gestacionales más avanzadas.

Sin embargo, las LR + fueron inferiores para la predicción de parto prematuro para edades gestacionales más avanzadas, pudiendo tener por tanto un valor clínico más limitado.

En la Tabla 49 se muestran las características estadísticas de los diferentes puntos de corte de AUC y LC utilizados en los estudios publicados.

Tabla 49.- Características estadísticas del AUC y LC en los diferentes estudios

Estudio	Objetivo	Parámetro	S	E	VPP	VPN	LR +	LR -
Dziadosz et al. ¹⁹⁵ Año: 2016 972 gestaciones únicas	Parto < 34 semanas	AUC >105°	81% (0.66-0.91)	65% (0.64-0.65)	10% (0.08-0.11)	99% (0.98-0.99)	2.3	0.29
		LC ≤ 25 mm	19% (0.093-0.31)	98% (0.97-0.98)	29% (0.14-0.47)	96% (0.96-0.97)	8.3	0.83
Lynch et al. ²⁵⁶ Año: 2018 114 gestaciones gemelares	Parto < 37 semanas	AUC >110°	85.7%	43.1%	53.2%	80%	1.5	0.3
		LC <25 mm	14.3%	98.5%	87.5%	60.3%	9.3	0.9
Knight et al. ¹⁹⁷ Año: 2018 259 gestaciones gemelares	Parto < 32 semanas	AUC >110°	80%	82%	-	97.1%	-	-
		LC < 20 mm	53%	85%	-	96%	-	-
	Parto <28 semanas	AUC >114°	80%	84%	-	99%	-	-
		LC < 20 mm	35%	95%	-	94%	-	-
Benito et al. Año: 2020. 424 gestaciones gemelares	Parto < 28 semanas	AUC > 120°	88.9%	83.3%	12.3%	99.6%	5.24	0.13
		LC < 25 mm	18.2%	98.3%	22.2%	97.8%	10.5	0.83
	Parto < 32 semanas	AUC >120°	47.1%	82.9%	12.3%	96.8%	2.71	0.69
		LC < 25 mm	9.1%	98.2%	22.2%	95.1%	5.13	0.93
	Parto < 34 semanas	AUC > 119 grados	38.2%	81%	18.5%	92.3%	2.07	0.78
		LC < 25 mm	7%	98.4%	33.3%	90.2%	4.35	0.95

6.2.9. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En la actualidad, el uso de modelos predictivos es cada vez más frecuente en diferentes áreas de la medicina con el objetivo de ayudar a los profesionales en la toma de decisiones clínicas. En la presente investigación, elaboramos un modelo multivariante incluyendo las variables que resultaron significativas en el análisis bivariante realizado previamente.

Las variables que se asociaron de forma significativa con parto prematuro antes de las 28 semanas de gestación fueron el AUC de 120 grados medido en semana 20, el AUC de 121 grados medido en semana 24, el cambio de LC entre las semanas 20 y 24 y el cambio de peso materno del inicio al final de la gestación.

El modelo multivariante incluyendo dichas variables mostró una alta capacidad para descartar parto prematuro por debajo de las 28 semanas de gestación, con un área bajo la curva de 0.984, superando así la capacidad predictiva del AUC de 120 en semana 20 de forma aislada (área bajo la curva de 0.902, $p < 0.001$) (Tabla 26).

Otros trabajos han tratado de desarrollar modelos predictivos que ayuden a identificar a pacientes en riesgo de prematuridad. Por ejemplo, el estudio de Dziadosz et al.¹⁹⁵ observa una mejor capacidad de predicción de parto prematuro por debajo de las 37 y 34 semanas en gestaciones únicas cuando se combina el AUC con la LC en segundo trimestre.

Estudios sobre gestaciones gemelares como el de Lynch et al.,²⁵⁶ sin embargo, observan que el AUC > 110 grados y la LC < 25 mm tienen la misma capacidad predictiva que la LC < 25 mm sola.

6.2.10. IMPLICACIONES CLÍNICAS

En la actualidad, la medición ecográfica de la LC es la herramienta ecográfica de screening de parto prematuro más utilizada. De hecho, la detección de una LC acortada (LC < 25 mm) conlleva la necesidad de tomar decisiones terapéuticas con el fin de disminuir la prematuridad.

En el caso de gestaciones únicas, el hallazgo de un cérvix acortado en segundo trimestre puede conllevar una observación más estrecha con mediciones seriadas de la LC para detectar acortamientos progresivos, la administración de progesterona, la colocación de un pesario en los casos en los que coexistan otros factores de riesgo como la embudización o “funneling” o la realización de un cerclaje.

Sin embargo, el manejo de un acortamiento cervical en una gestación gemelar difiere significativamente. En estos casos el beneficio de la progesterona no está tan claramente demostrado. Sin embargo, el pesario podría ser utilizado como alternativa terapéutica en casos de cérvix acortado independientemente de que existan o no otros factores de riesgo como la embudización o “funneling”. Por otra parte, el cerclaje no ha demostrado un claro beneficio en incrementar la edad gestacional en el momento del parto respecto a la actitud expectante en este tipo de gestaciones. De hecho, existen estudios que incluso observan un incremento del riesgo de prematuridad en los casos de cerclaje.^{227,228} En nuestro centro, el único caso en el que se plantea la posibilidad de realizar un cerclaje en una gestación gemelar, es en los casos de bolsas amnióticas prolapsadas que requerirían un cerclaje de emergencia.

Teniendo en cuenta los resultados de nuestro estudio, surge la cuestión de si debería plantearse instaurar una alternativa terapéutica no solo en las pacientes con un acortamiento cervical, sino también en aquellas en las que detectemos un AUC positivo.

Hasta el momento actual, no existe una clara evidencia sobre cuál es la mejor alternativa terapéutica para prevenir el parto prematuro en gestaciones gemelares que son identificadas como gestaciones de riesgo y se cuestiona la conveniencia del uso del cerclaje, el pesario o la progesterona en este tipo de pacientes.

En nuestro estudio, el uso del AUC como herramienta de screening de prematuridad aporta una elevada sensibilidad, por lo que podría plantearse como un test útil para la detección de gestaciones gemelares en riesgo de prematuridad.

Por otra parte, el elevado valor predictivo negativo que presenta, permitiría asesorar a la gestante de un bajo riesgo de prematuridad extrema en caso de un AUC negativo. En cambio, debido a un bajo valor predictivo positivo en los puntos de corte de AUC seleccionados, este test debería aplicarse en mujeres de alto riesgo que presenten por tanto una mayor prevalencia de prematuridad.

Por ello, una posibilidad podría ser plantear utilizar el AUC como herramienta de cribado debido a su alta sensibilidad y someter a las pacientes que resulten positivas a un test que nos aporte una mejor especificidad, como es la LC o el uso complementario de test bioquímicos para la predicción de prematuridad.

Hasta la fecha, únicamente se han llevado a cabo estudios retrospectivos que evalúen la utilidad de la medición del AUC durante el segundo trimestre como una herramienta de screening de parto prematuro. Aunque con limitaciones, parece que podría constituir una herramienta ecográfica valiosa para identificar a las pacientes en riesgo de prematuridad, tanto en gestaciones únicas como en dobles.

A pesar de los resultados prometedores, son necesarios estudios prospectivos multicéntricos con un mayor tamaño muestral que permitan confirmar la validez clínica del AUC como una herramienta de screening de prematuridad en estas poblaciones y establecer cuál sería la intervención terapéutica más adecuada a realizar en los casos con un AUC aumentado.

7. CONCLUSIONES

1. El ángulo uterocervical es una novedosa herramienta ecográfica propuesta recientemente para la evaluación del riesgo de prematuridad en gestaciones tanto gemelares como únicas.
2. En nuestro estudio, el ángulo uterocervical tanto en semana 20 como en semana 24 de gestación fue significativamente más obtuso en gestaciones con parto por debajo de las 28 semanas de gestación que en gestaciones con parto más allá de dicha edad gestacional. Sin embargo, el cambio de ángulo uterocervical entre las semanas 20 y 24 no se asoció de forma significativa con parto prematuro por debajo de las 28 semanas.
3. La longitud cervical medida en semana 20 y 24 de gestación no difirió de forma significativa entre las gestaciones con parto por debajo o por encima de las 28 semanas de gestación.
4. Aunque la longitud cervical medida en la semana 20 o en la semana 24 no alcanzó la significación estadística para predecir parto prematuro por debajo de las 28 semanas de gestación, el cambio de longitud cervical entre ambas mediciones sí alcanzó la significación estadística.
5. El ángulo uterocervical medido en semana 20 mostró un área bajo la curva de 0.902, 0.740 y 0.676 para predecir parto por debajo de las 28, 32 y 34 semanas de gestación respectivamente. Sin embargo, la longitud cervical mostró áreas bajo la curva inferiores y únicamente alcanzó la significación estadística para predecir parto por debajo de las 34 semanas de gestación.
6. El ángulo uterocervical medido en semana 24 de gestación mostró un área bajo la curva de 0.891, 0.721 y 0.716 para predicción de parto antes de las 28, 32 y 34 semanas respectivamente. La longitud cervical medida en semana 24 de gestación, presentó áreas bajo la curva de 0.813, 0.793 y 0.696 respectivamente, todas ellas estadísticamente significativas.
7. El punto de corte de ángulo uterocervical medido en semana 20 de gestación que mostró valores de sensibilidad y especificidad superiores al 80% para predecir parto prematuro por debajo de las 28 semanas de gestación fue 120 grados. Dicho punto de corte se asoció estadísticamente a parto prematuro por debajo de las 28, 32 y 34 semanas. Asimismo, un ángulo uterocervical en semana 24 superior a 121 grados, se asoció de forma significativa con parto por debajo de las 28, 32 y 34 semanas.

8. Una paciente con un ángulo uterocervical superior a 120 grados en la semana 20 de gestación presentó un riesgo 39 veces superior de sufrir un parto prematuro por debajo de las 28 semanas de gestación que una paciente con un ángulo uterocervical inferior a 120 grados.
9. La longitud cervical < 25 mm en la semana 20 de gestación, únicamente se asoció de forma estadísticamente significativa con parto por debajo de las 28 semanas. Sin embargo, la longitud cervical < 25 mm en semana 24 se asoció de forma significativa con parto a todas las edades gestacionales analizadas.
10. El cambio de longitud cervical superior a -7.5 mm entre las mediciones de la semana 20 y 24 se asoció con parto por debajo de las 28, 32 y 34 semanas de gestación de forma significativa. Sin embargo, el cambio de ángulo uterocervical entre las semanas 20 y 24 no se asoció estadísticamente con un incremento del riesgo de prematuridad.
11. El ángulo uterocervical muestra elevados valores predictivos negativos (superiores al 90%) en la predicción de parto prematuro a todas las edades gestacionales estudiadas, permitiendo asesorar a las pacientes con un ángulo uterocervical < 120 grados en segundo trimestre de una baja probabilidad de prematuridad extrema. Sin embargo, la prueba muestra bajos valores predictivos positivos debido a la baja prevalencia de prematuridad extrema.
12. La utilización del ángulo uterocervical en combinación con otras variables clínicas o ecográficas en un modelo multivariante parece mejorar la capacidad predictiva de prematuridad respecto al ángulo uterocervical aislado. El mejor modelo predictivo para parto prematuro por debajo de las 28 semanas de gestación incluyó las siguientes variables: ángulo uterocervical de 120° en semana 20 de gestación, ángulo uterocervical de 121° en semana 24 de gestación, cambio de longitud cervical entre las semanas 20 y 24 de gestación y cambio de peso materno. Dicho modelo mostró un coeficiente de determinación (R^2 de Nagelkerke) de 0.971 y un área bajo la curva de 0.984, mejorando la capacidad predictiva del ángulo uterocervical de forma aislada.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG* 2005; 112(1): 1-3
2. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006; 118(3): 1207–14
3. Spong CY. Defining “term” pregnancy. Recommendations from the Defining “Term” Pregnancy Workgroup. *JAMA* 2013; 309(23): 2445-6
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Number 579. Definition of term pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122(5): 1139-40
5. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *Lancet* 2012; 379(9832): 2162-72
6. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, 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* 2019; 7(1): e37-e46
7. Lynch CD, Zhang J. The research implications of the selection of a gestational age estimation method. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21(2): 86–96
8. Committee on Obstetric Practice, the American Institute of Ultrasound in Medicine, the Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion Number 700. Methods for estimating the due date. *Obstet Gynecol* 2017; 129: e150–e154
9. Hamilton B, Martin J, Osterman M. Births: preliminary data for 2015. *Natl Vital Stat Rep* 2016; 65(3): 1-15
10. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. *Géneva: World Health Organization; 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409108/>*
11. INE (2010). *Estadística de nacimientos*. Madrid, Instituto Nacional de Estadística.

12. INE (2015). Estadística de nacimientos. Madrid, Instituto Nacional de Estadística.
13. Elliot JP. Preterm labor in twins and high-order multiples. *Clin Perinatol* 2007; 34(4): 599-609
14. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: Final Data for 2014. *Natl Vital Stat Rep* 2015; 64(12): 1-64
15. INE (2015). Estadística de nacimientos. Partos por edad de la madre, multiplicidad y madurez. Madrid, Instituto Nacional de Estadística.
16. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002; 360(9344): 1489-97
17. Korita D, Sagawa N, Itoh H, Yoshida M, Kakui K, Takemura M, et al. Cyclic mechanical stretch augments prostacyclin production in cultured human uterine myometrial cells from pregnant women: possible involvement of up-regulation of prostacyclin synthase expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(11): 5209-19
18. Sooranna SR, Lee Y, Kim LU, Mohan AR, Bennett PR, Johnson MR. Mechanical stretch activates type 2 cyclo-oxygenase via activator protein-1 transcription factor in human myometrial cells. *Mol Hum Reprod* 2004; 10(2): 109-13
19. Buxton IL, Singer CA, Tichenor JN. Expression of stretch-activated two-pore potassium channels in human myometrium in pregnancy and labor. *PLoS One* 2010; 5(8): e12372
20. Wu YY, Singer CA, Buxton IL. Variants of stretch-activated two-pore potassium channel TREK-1 associated with preterm labor in humans. *Biol Reprod* 2012; 87(4): 96,1-9
21. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online* 2014; 29(6): 665-83

22. Waldenström U, Cnattingius S, Vixner L, Norman M. Advanced maternal age increases the risk of very preterm birth, irrespective of parity: a population-based register study. *BJOG* 2017; 124(8): 1235-44
23. Sohn K. The trend in the relationship of advanced maternal age to preterm birth and low birthweight. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2017; 22(5): 363-8
24. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Edstedt Bonamy AK, Persson M, Wikström AK, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA* 2013; 309(22): 2362-70
25. Torloni MR, Betrán AP, Daher S, Widmer M, Dolan SM, Menon R, et al. Maternal BMI and preterm birth: a systematic review of the literature with meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22(11): 957-70
26. Derraik JG, Lundgren M, Cutfield WS, Ahlsson F. Maternal Height and Preterm Birth: A Study on 192,432 Swedish Women. *PLoS One* 2016; 11(4): e0154304
27. Bryce J, Coitinho D, Darnton-Hill I, Pelletier D, Pinststrup-Andersen P. Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: effective action at national level. *Lancet* 2008; 371: 510-26
28. Shachar BZ, Mayo JA, Lee HC, Carmichael SL, Stevenson DK, Shaw GM, et al. Effects of race/ethnicity and BMI on the association between height and risk for spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(5): 700.e1-9
29. Lamont RF. Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. *BJOG* 2003; 110(20): 71–5
30. 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* 1989; 161(3): 817-24

31. Bennett WA, Terrone DA, Rinehart BK, Kassab S, Martin JN Jr, Granger JP. Intrauterine endotoxin infusion in rat pregnancy induces preterm delivery and increases placental prostaglandin F₂α metabolite levels. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(6): 1496–1501
32. Iliovski V, Hirsch E. Synergy between viral and bacterial toll-like receptors leads to amplification of inflammatory responses and preterm labor in the mouse. *Biol Reprod* 2010; 83(5): 767–73
33. Fan YD, Pastorek JG 2nd, Miller JM Jr, Mulvey J. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Am J Perinatol* 1987; 4(4): 324–6
34. Benedetti TJ, Valle R, Ledger WJ. Antepartum pneumonia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144(4): 413–7
35. Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG* 2006;113(2):135–43
36. Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8(1): 3-13
37. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, Van den Bosch T, Riphagen I, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG* 2009; 116(10): 1315-24
38. Camargo RP, Simões JA, Cecatti JG, Alves VM, Faro S. Impact of treatment for bacterial vaginosis on prematurity among Brazilian pregnant women: a retrospective cohort study. *Sao Paulo Med J* 2005; 23(3): 108-12
39. ACOG Committee on Practice Bulletins Obstetrics. ACOG Practice Bulletin Number 139. Premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2013; 122(4): 918-30
40. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of membranes. *JAMA* 1997; 278(12): 989-95

41. Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2001; 98(3): 379-85
42. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(3): 745-50
43. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermúdez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA* 2006; 295(15): 1809-23
44. Spong CY. Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007; 110(2): 405-15
45. Phillips C, Velji Z, Hanly C, Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7(6): e015402
46. Li D, Liu L, Odouli R. Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2009; 24(1): 146-53
47. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Preterm birth: epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2009; 371(9606): 75-84
48. Sosa CG, Althabe F, Belizán JM, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; Issue 3. Art. No.:CD003581. DOI:10.1002/14651858.CD003581.pub3
49. Da Silva Lopes K, Takemoto Y, Ota E, Tanigaki S, Mori R. Bed rest with and without hospitalisation in multiple pregnancy for improving perinatal outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; Issue 3. Art. No.:CD012031. DOI: 10.1002/14651858.CD012031.pub2
50. Gibson CS, MacLennan AH, Dekker GA, Goldwater PN, Dambrosia JM, Munroe DJ, et al. Genetic polymorphisms and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007; 109(2Pt1): 384-91

51. Monangi NK, Brockway HM, House M, Zhang G, Muglia LJ. The genetics of preterm birth: Progress and promise. *Semin Perinatol* 2015; 39(8): 574-83
52. Beta J, Akolekar R, Ventura W, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31(1): 75-83
53. Raines DA, Cooper DB. Braxton Hicks Contractions. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470546>
54. MacKinnon K, McIntyre M. From Braxton Hicks to preterm labour: the constitution of risk in pregnancy. *Can J Nurs Res* 2006; 38(2): 56-72
55. Dunn PM. John Braxton Hicks (1823-97) and painless uterine contractions. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed* 1999; 81(2): F157-8
56. Garfield RE, Maner WL, MacKay LB, Schlembach D, Saade GR. Comparing uterine electromyography activity of antepartum patient versus term labor patients. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(1): 23-9
57. ACOG Committee on Practice Bulletins Obstetrics. ACOG Practice Bulletin Number 130. Prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2012; 120(4): 964-73
58. Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG* 2003; 110(20): 8-16
59. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 2008; 358(16): 1700-11
60. Ray JG, Park AL, Fell DB. Mortality in infants affected by preterm birth and severe small-for-gestational age birth weight. *Pediatrics* 2017; 140(6): 143-51
61. Cerqueira MJ, Peñalosa L, de la Fuente P, Quero J, González N. Documentos de consenso (SEGO): Embarazo múltiple. 2000

62. Miranda JA, Puertas A, Mozas J. Embarazo y parto múltiples. En: Cabero L, director. Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2003. p. 553-8
63. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS. Capítulo 45. Embarazo multifetal. En: Williams Obstetricia. 24a ed. México: McGraw-Hill; 2012. p. 891-924
64. Abel EL, Kruger ML. Maternal and paternal age and twinning in the United States, 2004-2008. *J Perinat Med* 2012; 40(3): 237-9
65. Painter JN, Willemsen G, Nyholt D, Hoekstra C, Duffy DL, Henders AK, et al. A genome wide linkage scan for dizygotic twinning in 525 families of mothers of dizygotic twins. *Human Reprod* 2010; 25(6): 1569-80
66. Beemsterboer SN, Homburg R, Gorter NA, Schats R, Lambalk CB. The paradox of declining fertility but increasing twinning rates with advancing maternal age. *Hum Reprod* 2006; 21(6): 1531-2
67. Ananth CV, Chauhan SP. Epidemiology of twinning in developed countries. *Semin Perinatol* 2012; 36(3): 156-61
68. Antsaklis A, Fotodotis M, Sindos M. Trends in twin pregnancies and mode of delivery during the last 30 years: inconsistency between guidelines and clinical practice. *J Perinat Med* 2013; 41(4): 355-64
69. Olusanya BO, Solanke OA. Perinatal correlates of delayed childbearing in a developing country. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285(4): 951-7
70. White C, Wyshak G. Inheritance in human dizygotic twinning. *N Engl J Med* 1964; 271: 1003-5
71. Nylander PP. Biosocial aspects of multiple births. *J Biosoc Sci* 1971; (3): 29-38
72. Haggarty P, McCallum H, McBain H, Andrews K, Duthie s, McNeill G, et al. Effect of B vitamins and genetics on success of in-vitro fertilization: prospective cohort study. *Lancet* 2006; 367(9521): 1513-9

73. Luke B. The changing pattern of multiple births in the United States: maternal and infant characteristics, 1973 and 1990. *Obstet Gynecol.* 1994; 84(1): 101-6
74. Crespo R, Alvir A, Lapresta M, Andrés M, Campillos J, Castán S. Impacto de la edad materna avanzada en las complicaciones obstétricas y perinatales de las gestaciones gemelares. *Clin Invest Gin Obst* 2012; 39(6): 230-5
75. INE (2017). Estadística de nacimientos. Movimiento Natural de Población. Madrid, Instituto Nacional de Estadística
76. Informe estadístico de técnicas de reproducción asistida (2015), Registro Nacional de Actividad de la Sociedad Española de Fertilidad
77. Mersereau J, Stanhiser J, Coddington C, Jones T, Luke B, Brown MB. Patient and cycle characteristics predicting high pregnancy rates with single-embryo transfer: an analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology outcomes between 2004 and 2013. *Fertil Steril* 2017; 108(5): 750-6
78. Cutting R. Single embryo transfer for all. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 53: 30-7
79. Heino A, Gissler M, Hindori-Mohangoo AD, Blondel B, Klungsoyr K, Verdenik I, et al. Variations in multiple birth rates and impact on perinatal outcomes in europe. *PLoS One* 2016; 11(3): e0149252
80. Joo JF, Csaba A, Szigeti Z, Rigó J Jr. Spontaneous abortion in multiple pregnancy focus on fetal pathology. *Pathol Res Pract* 2012; 208(8): 458-61
81. Szymusik I, Kosinska-Kaczynska K, Bomba-Opon D, Wielgos M. IVG versus spontaneous twin pregnancies-which are at higher risk of complications? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(12): 2725-8
82. Caserta D, Bordi G, Stegagno M, Filippini F, Podagrosi M, Roselli D, et al. Maternal and perinatal outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 174: 64-9

83. Glinianaia SV, Rankin J, Wright C. Congenital anomalies in twins: a register-based study. *Hum Reprod* 2008; 23(6): 1306-11
84. Qin J, Sheng X, Wang H, Liang D, Tan H, Xia J. Assisted reproductive technology and risk of congenital malformations: a meta-analysis based on cohort studies. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292(4): 777-98
85. Grün JP, Meuris S, De Nayer P, Glinioer D. The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies. *Clin Endocrinol* 1997; 46(6): 719-25
86. Pritchard JA. Changes in blood volume during pregnancy. *Anesthesiology* 1965; 26: 393-9
87. Kosto A, Okby R, Levy M, Sergienko R, Sheiner E. The effect of maternal anemia on maternal and neonatal outcomes in twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29(14): 2297-300
88. Kametas NA, McAuliffe F, Krampfl E, Chambers J, Nicolaides KH. Maternal cardiac function in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 806-15
89. Kuleva M, Youssef A, Maroni E, Contro E, Pilu G, Rizzo N, et al. Maternal cardiac function in normal twin pregnancy: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 575-80
90. Wadasinghe SU, Metcalf L, Metcalf P, Perry D. Maternal Physiologic Renal Pelvis Dilatation in Pregnancy: Sonographic Reference Data. *J Ultrasound Med* 2016; 35(12): 2659-64
91. Conde-Agudelo A, Balizan JM, Lindmark G. Maternal morbidity and mortality associated with multiple gestations. *Obstet Gynecol* 2000; 95(6 Pt1): 899-904
92. Francisco C, Wright D, Benkő Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Hidden high rate of pre-eclampsia in twin compared with singleton pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50(1): 88-92

93. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Hemorragia postparto precoz. [Guías de Asistencia Práctica]. SEGO; 2006.
94. Blitz MJ, Yukhayev A, Pachtman SL, Reisner J, Moses D, Sison CP, et al. Twin pregnancy and risk of postpartum hemorrhage. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 5: 1-6
95. Hirsch L, Berger H, Okby R, Ray JG, Geary M, McDonald SD, et al. Incidence and risk factors for gestational diabetes mellitus in twin versus singleton pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 298(3): 579-87
96. Hirsch L, Berger H, Okby R, Ray JG, Geary M, McDonald SD, et al. Gestational diabetes mellitus is associated with adverse outcomes in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220(1): 102.e1-e8
97. The ESHRE Capri Workshop Group. Multiple gestation pregnancy. *Human Reproduction* 2000; 15(7): 1856-64
98. Santana DS, Cecatti JG, Surita FG, Silveira C, Costa ML, Souza JP, et al. Twin Pregnancy and Severe Maternal Outcomes: The World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *Obstet Gynecol* 2016; 127(4): 631-41
99. Santana DS, Silveira C, Costa ML, Souza RT, Surita FG, Souza JP, et al. Perinatal outcomes in twin pregnancies complicated by maternal morbidity: evidence from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18(1): 449-60
100. American Society for Reproductive Medicine [sede Web]*. Complicaciones de la gestación múltiple. Birmingham, Alabama. 2002. Disponible en URL: http://www.reproductivefacts.org/uploadedFiles/ASRM_Content/Resources/Patient_Resources/Fact_Sheets_and_Info_Booklets/complicaciones.pdf
101. Arabin B, Van Eyck J. The role of ultrasound in multiple pregnancy. *Twin Res* 2001; 4(3): 141-5

102. Dias T, Arcangeli T, Bhide A, Napolitano R, Mahsud-Dornan S, Thilaganathan B. First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38(5): 530-2
103. Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NM. Placental angioarchitecture in monozygotic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(2): 417-26
104. Stirnemann JJ, Mougeot M, Proulx F, Nasr B, Essaoui M, Fouron JC, et al. Profiling fetal cardiac function in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35(1): 19-27
105. Bermúdez C, Becerra CG, Bornick PW, Allen MH, Arroyo J, Quintero RA. Placental types and twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(2): 489-94
106. Quintero RA, Martínez JM, López J, Bermúdez C, Becerra C, Morales W, et al. Individual placental territories after selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(4): 1112-8
107. Baschat A, Chmait RH, Deprest J, Gratacós E, Hecher K, Kontopoulos E, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). *J Perinat Med* 2011; 39(2): 107-12
108. Benoit RM, Baschat AA. Twin-to-twin transfusion syndrome: prenatal diagnosis and treatment. *Am J Perinatol* 2014; 31(7): 583-94
109. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19(8Pt1): 550-5
110. Society for Maternal-Fetal Medicine, Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(1): 3-18
111. Kilby MD, Bricker L. Management of monozygotic twin pregnancy: Green-top Guideline Number 51. *BJOG* 2017; 124: e1–e45

112. ACOG Committee on Practice Bulletins Obstetrics. ACOG Practice Bulletin Number 169: Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol* 2016; 128(4): e131-46
113. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351(2): 136-44
114. Rossi AC, D'Addario V. Umbilical cord occlusion for selective feticide in complicated monochorionic twins: a systematic review of literature. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(2): 123-9
115. Robyr R, Yamamoto M, Ville Y. Selective feticide in complicated monochorionic twin pregnancies using ultrasound-guided bipolar cord coagulation. *BJOG* 2005; 112(10): 1344-8
116. Hecher K, Plath H, Bregenzler T, Hansmann M, Hackelöer BJ. Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(3Pt1): 717-24
117. Rossi AC, Vanderbilt D, Chmait RH. Neurodevelopmental outcomes after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 118(5): 1145-50
118. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasman SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, et al. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27(4): 181-90
119. Lewi L, Deprest J, Hecher K. The vascular anastomoses in monochorionic twin pregnancies and their clinical consequences. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(1): 19-30
120. Norwitz ER, Hoyte L, Jenkins KJ, Van der Velde, Ratiu P, Rodríguez-Thompson D, et al. Separation of conjoined twins with the reversed-arterial-perfusion sequence after prenatal planning with three-dimensional modeling. *N Engl J Med* 2000; 343(6): 399-402

121. Wong AE, Sepulveda W. Acardiac anomaly: current issues in prenatal assessment and treatment. *Prenat Diagn* 2005; 25(9): 796-806
122. Brassard M, Fouron JC, Leduc L, Grignon A, Proulx F. Prognostic markers in twin pregnancies with an acardiac fetus. *Obstet Gynecol* 1999; 94(3): 409-14
123. Miller J, Chauhan SP, Abuhamad AZ. Discordant twins: diagnosis, evaluation and management. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(1): 10-20
124. Buca D, Pagani G, Rizzo G, Familiari A, Flacco ME, Manzoli L, et al. Outcome of monochorionic twin pregnancy with selective intrauterine growth restriction according to umbilical artery Doppler flow pattern of smaller twin: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50(5): 559-68
125. National Institute for Health and Clinical Excellence. Multiple pregnancy: the management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period. NICE Clinical Guideline 129. London: NICE; 2011
126. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Embarazo gemelar bicorial. [Guía de Asistencia Práctica]. SEGO; 2015
127. Cheung YB, Yip P, Karlberg J. Mortality of twins and singletons by gestational age: a varying-coefficient approach. *Am J Epidemiol* 2000; 152(12): 1107-16
128. Baxi LV, Walsh CA. Monoamniotic twins in contemporary practice: a single-center study of perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23(6): 506-10
129. Crowther CA. Caesarean delivery for the second twin. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 12. Art. No.: CD000047. DOI: 10.1002/14651858.CD000047.pub2.
130. Barret JF, Hannah ME, Hutton EK, Willan AR, Allen AC, Armson BA, et al. A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy. Twin Birth Study Collaborative Group. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1295-305

131. Yang Q, Wen SW, Chen Y, Krewski K, Fung Dee, Fung K, et al. Neonatal mortality and morbidity in vertex-vertex second twins according to mode of delivery and birth weight. *J Perinatol* 2006; 26(1): 3-10
132. Cruikshank DP. Intrapartum management of twin gestations. *Obstet Gynecol* 2007; 109(5): 1167-76
133. Leung TY, Tam WH, Leung TN, Lok IH, Lau TK. Effect of twin-to-twin delivery interval on umbilical cord blood gas in the second twins. *BJOG* 2002; 109(1): 63–7
134. Farooqui MO, Grossman JH, Shannon RA. A review of twin pregnancy and perinatal mortality. *Obstet Gynecol Surv* 1973; 28(2): 144–53
135. Bartnicky J, Meyenburg M, Saling E. Time interval in twin delivery—the second twin need not always be born shortly after the first. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 33(1): 19–20
136. Rydhström H, Ingermarsson I. Interval between birth of the first and the second twin and its impact on second twin perinatal mortality. *J Perinat Med* 1990; 18(6): 449–53
137. Benito M, De Bonrosto C, Agustín A, Roca M, Campillos JM, Castán S. Impact of intertwin interval on short-term neonatal outcomes of the second twin in dichorionic pregnancies with vaginal delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 145(2): 193-8
138. Edris F, Oppenheimer L, Yang Q, Wen SW, Fung Kee Fung K, Walker M. Relationship between intertwin delivery interval and metabolic acidosis in the second twin. *Am J Perinatol* 2006; 23(8): 481–5
139. Stein W, Misselwitz B, Schmidt S. Twin-to-twin delivery time interval: Influencing factors and effect on short-term outcome of the second twin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87(3): 346–53
140. Cobo T, Ferrero S, Palacio M. Protocolos de medicina materno-fetal: Amenaza de parto prematuro. Hospital Clínico Universitario de Barcelona. 2016. Disponible en URL: <http://medicinafetalbarcelona.org>

141. Wormer KC, Williford AE. Bishop Score. [Updated 2019 Jan 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470368/>
142. Paules C, Pueyo V, Martí E, de Vilchez S, Burd I, Calvo P, Oros D. Threatened preterm labor is a risk factor for impaired cognitive development in early childhood. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(2): 157.e1-e7
143. Romero R, Erez O, Maymon E, Pacor P. Is an episode of suspected preterm labor that subsequently leads to a term delivery benign? *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(2): 89-94
144. Leeson SC, Maresh MJ, Martindale EA, Mahmood T, Muotune A, Hawkes N, et al. Detection of fetal fibronectin as a predictor of preterm delivery in high risk symptomatic pregnancies. *BJOG* 1996; 103(1): 48-53
145. Combs CA, Garite TJ, Maurel K, Das A; Obstetrix Collaborative Research Network. Fetal fibronectin versus cervical length as predictors of preterm birth in twin pregnancy with or without 17-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Perinatol* 2014; 31(12): 1023-30
146. Ravi M, Beljorie M, El Masry K. Evaluation of the quantitative fetal fibronectin test and PAMG-1 test for the prediction of spontaneous preterm birth in patients with signs and symptoms suggestive of preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32(23): 3909-14
147. Lookwood CJ, Senyel AE, Dische MR, Casal D, Shan KD, Thung SN, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991; 325(10): 669-74
148. Abbott DS, Hezelgrave NL, Seed PT, Norman JE, Bennett PR, Girling JC, et al. Quantitative fetal fibronectin to predict preterm birth in asymptomatic women at high risk. *Obstet Gynecol* 2015; 125(5): 1168-76

149. DeFranco EA, Lewis DF, Odibo AO. Improving the screening accuracy for preterm labor: is the combination of fetal fibronectin and cervical length in symptomatic patients a useful predictor of preterm birth? A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(3): 233.e1-6
150. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(4):431-8
151. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Issue 4. Art. No.:CD006843. DOI: 10.1002/14651858.CD006843.pub2.
152. National Institute for Health and Clinical Excellence. Biomarker tests to help diagnose preterm labour in women with intact membranes. NICE Clinical Guideline DG33. London 2018
153. Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Evaluation of a novel placental alpha microglobulin-1 (PAMG-1) test to predict spontaneous preterm delivery. *J Perinat Med* 2014; 42(4): 473-7
154. Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHIGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52(4): 442-51
155. 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* 2017; 30(17): 2011-30
156. Sonek JD, Iams JD, Blumenfeld M, Johnson F, Landon M, Gabbe S. Measurement of cervical length in pregnancy: comparison between vaginal ultrasonography and digital examination. *Obstet Gynecol* 1990; 76(2): 172-5

157. Pinton A, Severac F, Meyer N, Akladios CY, Gaudineau A, Favre R, et al. A comparison of vaginal ultrasound and digital examination in predicting preterm delivery in women with threatened preterm labor: a cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96(4): 447-53
158. Kusanovic JP, Espinoza J, Romero R, Goncalves IF, 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* 2007; 30(5): 706-14
159. Doyle NM, Monga M. Role of ultrasound in screening patients at risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31(1): 125–39
160. Leitich H, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for pre-term delivery: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(6): 1465-72
161. Cho HJ, Roh HJ. Correlation between cervical lengths measured by transabdominal and transvaginal sonography for predicting preterm birth. *J Ultrasound Med* 2016; 35(3): 537-44
162. Friedman AM, Schwartz N, Ludmir J, Parry S, Bastek JA, Sehdev HM. Can transabdominal ultrasound identify women at high risk for short cervical length? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92(6): 637-41
163. Fetal Medicine Foundation: [Internet]. London: The Fetal Medical Centre. Ultrasound scans: cervical scan. 2015. Available from: <https://fetalmedicine.com/ultrasound-scans/cervical-scan>
164. Kagan KO, Sonek J. How to measure cervical length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(3): 358–62
165. Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007; 110(2Pt1): 311-7

166. Iams JD, Johnson FF, Sonek J, Sachs L, Gebauer C, Samuels P. Cervical competence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(4Pt1): 1097-106
167. Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, Weiner S, Bolognese RJ, Wapner RJ. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(4): 723-30
168. Hassan SS, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, Treadwell MC. Patients with an ultrasonographic cervical length $<$ or $=$ 15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(6): 1458-67
169. 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* 2012; 206(2): 124.e1-19
170. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K, Chaiworapongsa T, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone vs cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(1): 42.e1-18
171. Barros-Silva J, Pedrosa AC, Matias A. Sonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm delivery: a systematic review. *J Perinat Med* 2014; 42(3): 281-93
172. Imseis HM, Albert TA, Iams JD. Identifying twin gestations at low risk for preterm birth with a transvaginal ultrasonographic cervical measurement at 24 to 26 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(5): 1149-55
173. Souka AP, Heath V, Flint S, Sevastopoulou I, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks in twins in predicting spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1999; 94(3): 50-4

174. Yang JH, Kuhlman K, Daly S, Berghella V. Prediction of preterm birth by second trimester cervical sonography in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(4): 288-91
175. Guzman ER, Walters C, O'Reilly-Green C, Kinzler WL, Waldron R, Nigam J, et al. Use of cervical ultrasonography in prediction of spontaneous preterm birth in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(5): 1103-7
176. Vayssiere C, Favre R, Audibert F, Chauvet MP, Gaucherand P, Tardif D, et al. Cervical length and funneling at 22 and 27 weeks to predict spontaneous birth before 32 weeks in twin pregnancies: a French prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(6): 1596-604
177. Gibson JL, Macara LM, Owen P, Young D, Macauley J, Mackenzie F. Prediction of preterm delivery in twin pregnancy: a prospective, observational study of cervical length and fetal fibronectin testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23(6): 561-6
178. To MS, Fonseca EB, Molina FS, Cacho AM, Nicolaidis KH. Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(5): 1360-5
179. Arabin B, Roos C, Kollen B, Van Eyck J. Comparison of transvaginal sonography in recumbent and standing maternal positions to predict spontaneous preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(4): 377-86
180. Fox NS, Saltzman DH, Klauser CK, Peress D, Gutierrez CV, Rebarber A. Prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic twin pregnancies with the use of combined fetal fibronectin and cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(3): 313.e1-5
181. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(2): 128.e1-12

182. Lim AC, Hegeman MA, Huis In 'T Veld MA, Opmeer BC, Bruinse HW, Mol BW. Cervical length measurement for the prediction of preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38(1): 10-7
183. Moroz LA, Brock CO, Govindappagari S, Johnson DL, Leopold BH, Gyamfi-Bannerman C. Association between change in cervical length and spontaneous preterm birth in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(2): 159. e1-e7
184. Melamed N, Pittini A, Hirsch L, Yogev Y, Korzeniewski SS, Romero R, et al. Serial cervical length determination in twin pregnancies reveals 4 distinct patterns with prognostic significance for preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(4): 476.e1-e11
185. Palacio M, Sanin-Blair J, Sánchez M, Crispi F, Gómez O, Carreras E, et al. The use of a variable cut-off value of cervical length in women admitted for preterm labor before and after 32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(4): 421-6
186. Dilek TU, Gurbuz A, Yazici G, Arslan M, Gulhan S, Pata O, et al. Comparison of cervical volume and cervical length to predict preterm delivery by transvaginal ultrasound. *Am J Perinatol* 2006; 23(3): 167-72
187. Sample WF, Lippe BM, Gyepes MT. Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis. *Radiology* 1977; 125(2): 477-83
188. Park IY, Kwon JY, Kwon JY, Hong SC, Choi HM, Kwon HS, et al. Usefulness of cervical volume by three-dimensional ultrasound in identifying the risk for preterm birth. *Ultrasound Med Biol* 2011; 37(7): 1039-45
189. Jo YS, Lee GSR, Kim N, Jang DG, Kim SJ, Lee Y. Clinical efficacy of cervical length and volume for prediction of labor onset in VBAC candidates. *Int J Med Sci* 2012; 9(9): 738-42
190. Fukami T, Ishihara K, Sekiya T, Araki T. Is transvaginal ultrasonography at mid-trimester useful for predicting early spontaneous preterm birth? *J Nippon Med Sch* 2003; 70(3): 135-40

191. Yoshimatsu K, Sekiya T, Ishihara K, Fukami T, Otabe T, Araki T. Detection of the cervical gland area in threatened preterm labor using transvaginal sonography in the assessment of cervical maturation and the outcome of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53(3): 149–56
192. Grgic O, Matijevic R, Vasili O. Qualitative glandular cervical score as a potential new sonomorphological parameter in screening for preterm delivery. *Ultrasound Med Biol* 2006; 32(3): 333-8
193. Kahyaoglu S, Kahyaoglu I, Kaymak O, Sagnic S, Mollamahmutoglu L, Danisman N. Can transvaginal ultrasonographic evaluation of the endocervical glandular area predict preterm labor among patients who received tocolytic therapy for threatened labor: a cross-sectional study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26(9): 920-5
194. Sochacki-Wójcicka N, Wojcicki J, Bomba-Opon D, Wielgos M. Anterior cervical angle as a new biophysical ultrasound marker for prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46(3): 377-8
195. Dziadosz M, Bennett TA, Dolin C, West Honart A, Pharm A, Lee SS, et al. Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(3): 376.e1-7
196. Lynch TA, Szlachetka K, Seligman NS. Ultrasonographic change in uterocervical angle is not a risk factor for preterm birth in women with a short cervix. *Am J Perinatol* 2017; 34(11): 1058-64
197. Knight JC, Tenbrink E, Onslow M, Patil AS. Uterocervical angle measurement improves prediction of preterm birth in twin gestation. *Am J Perinatol* 2018; 35(7): 648-65
198. Crowther CA, Han S. Hospitalization and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD000110
199. Nold C, Maubert M, Anton L, Yellon S, Elovitz MA. Prevention of preterm birth by pregestational agent: what are the molecular mechanisms? *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(3): 223. e1-e7

200. National Institute for Health and Clinical Excellence. Preterm labour and birth. Clinical Guideline NG25. London, 2015
201. Rode L, Klein K, Nicolaides KH, Krampfl-Bettelheim E, Tabor A; PREDICT Group. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38(3): 272-80
202. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY, et al. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med* 2007; 357(5): 454-61
203. 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 randomized, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9680): 2034-40
204. Combs CA, Garite T, Maurel K, Das A, Porto M; Obstetrix Collaborative Research Network. 17-hydroxyprogesterone caproate for twin pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(3): 221.e1-e28
205. Combs CA, Garite T, Maurel K, Das A, Porto M; Obstetrix Collaborative Research Network. Failure of 17-hydroxyprogesterone to reduce neonatal morbidity or prolong triplet pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(3): 248.e1-9
206. Caritis SN, Rouse DJ, Peaceman AM, Sciscione A, Momirova V, Spong CY, et al. Prevention of preterm birth in triplets using 17-hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 113(2Pt1): 285-92
207. Durnwald CP, Momirova V, Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, et al. Second trimester cervical length and risk of preterm birth in women with twin gestations treated with 17-alpha hydroxyprogesterone caproate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23(12): 1360-4

208. Wood S, Ross S, Tang S, Miller L, Sauve R, Brant R. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in multiple pregnancy: a randomized controlled trial. *J Perinat Med* 2012; 40(6): 593-9.
209. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie E, 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
210. 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* 2015; 122(1): 27-37
211. ACOG Committee on Practice Bulletins Obstetrics. ACOG Practice Bulletin Number 171. Management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2016; 128(4): e155-64
212. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Green-top Guideline No.1b. Preterm labour and birth. Green-top Guideline Number NG25. *BJOG* 2015.
213. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Amenaza de parto pretérmino. [Guía de Asistencia Práctica]. SEGO, 2014
214. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2. Art. No.:CD004352. DOI:10.1002/14651858.CD004352.pub3
215. King JF, Flenady V, Papatnolis D, Dekker G, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art No.: CD002255. DOI: 10.1002/14651858.CD002255
216. King JF, Flenady V, Cole S, Thorntorn S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; Issue 2. Art No.: CD001992. DOI: 10.1002/14651858.CD001992.pub2
217. Cross RG. Treatment of habitual abortion due to cervical incompetence. *Lancet* 1959; 2: 127-32

218. Arabin B, Halbesma JR, Vork F, Hübener M, van Eyck J. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with sonographically detected short cervix? *J Perinat Med* 2003; 31(2): 122-33
219. 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* 2013; 42(4): 426-33
220. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD007873. DOI: 10.1002/14651858.CD007873.pub3
221. 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* 2012; 379(9828): 1800-6
222. Liem S, Schuit E, Hegeman M, Bais J, de Boer K, Bloemenkamp K, et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382(9901): 1341-9
223. Goya M, De la Calle M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Muñoz B. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(2): 145-52
224. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Cerclaje uterino. [Guía de Asistencia Práctica]. SEGO 2012
225. Dor J, Shalev J, Mashiach S, Blankstein J, Serr DM. Elective cervical suture of twin pregnancies diagnosed ultrasonically in the first trimester following induced ovulation. *Gynecol Obstet Invest* 1982; 13(1): 55-60
226. Moragianni VA, Aronis KN, Craparo FJ. Biweekly ultrasound assessment of cervical shortening in triplet pregnancies and the effect of cerclage placement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37(5): 617-8

227. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005; 106(1): 181-9
228. Roman AS, Saltzman DH, Fox N, Klauser CK, Istwan N, Rhea D, et al. Prophylactic cerclage in the management of twin pregnancies. *Am J Perinatol* 2013; 30(9): 751-4
229. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50(4): 515-25
230. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No. CD 004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub3
231. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015. Issue 7. Art. No.:CD003935. DOI: 10.1002/14651858.CD003934.pub4
232. McKinlay CJ, Crowther CA, Middleton P, Harding JE. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(3): 187-94
233. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995; 95(2): 263–9
234. Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, Boyle CA, Decoufle P. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. *JAMA* 1996; 276(22): 1805–10
235. Paneth N, Jetton J, Pinto-Martin J, Susser M. Magnesium sulfate in labor and risk of neonatal brain lesions and cerebral palsy in low birth weight infants. The Neonatal Brain Hemorrhage Study Analysis Group. *Pediatrics* 1997; 99(5): e1-e8

236. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO₄) Collaborative Group. *JAMA* 2003; 290(20): 2669–76
237. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3
238. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(6): 595–609
239. Costantine MM, Weiner SJ. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 114(2Pt1): 354–64
240. ACOG Committee Opinion. Number 455. Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 669–71
241. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal. [Guías de Asistencia Práctica]. SEGO 2011
242. The Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development Panel. Antenatal magnesium sulphate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus, infant and child: National clinical practice guidelines. Adelaide: The University of Adelaide, 2010. Disponible en: <http://www.adelaide.edu.au/arch/antenatalMagnesiumSulphateGuidelines.pdf>
243. Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. SOGC Clinical Practice Guideline. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33:516-29
244. Reeves SA, Gibbs RS, Clark SL. Magnesium for fetal neuroprotection. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(3): 202.e1-4

245. Hillier SL, Witkin SS, Krohn MA, Watts DH, Kiviat NB, Eschenbach DA. The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis, and chorioamnion infection. *Obstet Gynecol* 1993; 81(6): 941–8
246. King J, Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD000246.
247. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Demografía y población. [Citado 28 de noviembre de 2017]. Disponible en <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=2907>.
248. Servicio Aragonés de Salud [Internet]. Demografía y población. [Citado 28 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://aragon.es/Temas/Salud/AreasTemáticas/4_Estad%C3%ADsticas-eindicadores/
249. Vandercruys H, Faiola S, Auer M, Sebire N, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in monozygotic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25(6): 551-3
250. Andersen HF. Transvaginal and transabdominal ultrasonography of the uterine cervix during pregnancy. *J Clin Ultrasound* 1991;1 9(2): 77-83
251. Sochacki-Wójcicka N, Wojcicki J, Bomba-Opon D, Wielgos M. Anterior cervical angle as a new biophysical ultrasound marker for prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46(3); 377-8
252. Farràs Llobet A, Regincós Martí L, Higuera T, Calero Fernández IZ, Gascón Portalés A, Goya Canino MM, et al. The uterocervical angle and its relationship with preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31(14): 1881-4
253. Sepúlveda-Martínez A, Díaz F, Muñoz H, Valdés E, Parra-Cordero M. Second-trimester anterior cervical angle in a low-risk population as a marker for spontaneous preterm delivery. *Fetal Diagn Ther* 2017; 41(3): 220-5

254. Sur B, Misra S, Dash S. Evaluation of the anterior cervical angle of the uterus to predict spontaneous preterm birth. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2017; 6(6): 2323-7
255. Daskalakis G, Theodora M, Antsaklis P, Sindos M, Grigoriadis T, Antsaklis A, et al. Assessment of uterocervical angle width as a predictive factor of preterm birth: a systematic review of the literature. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 1-7
256. Lynch TA, Szlachetka K, Seligman NS. Second trimester uterocervical angle and spontaneous preterm birth in twins. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 3: 1-7
257. Moroz LA, Simhan HN. Rate of sonographic cervical shortening and the risk of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(3): 234.e1-5
258. Goldberg J, Newman RB, Rust PF. Interobserver reliability of digital and endovaginal ultrasonographic cervical length measurement. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(4): 853-8
259. Fox NS, Rebarber A, Klauser CK, Peress D, Gutierrez CV, Saltzman DH. Prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic twin pregnancies using the change in cervical length over time. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 155. e1-e4.

9. ABREVIATURAS

- AA:** Arterio-arteriales.
- ACM:** Arteria cerebral media.
- ACOG:** American College of Obstetricians and Gynecologists.
- AMPc:** Monofosfato de adenosina cíclico.
- APP:** Amenaza de parto prematuro.
- AUC:** Ángulo uterocervical.
- AV:** Arterio-venosas.
- β-HCG:** Gonadotropina coriónica humana.
- CAP:** Proteínas asociadas a la contracción.
- CCPT:** Cribado combinado de primer trimestre.
- CEICA:** Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón.
- CIR:** Crecimiento intrauterino restringido.
- CIRs:** Retraso de crecimiento intrauterino selectivo.
- CME:** Centros Médicos de Especialidades.
- CMLA:** Columna máxima de líquido amniótico.
- COX:** Ciclooxygenasa.
- DG:** Diabetes gestacional.
- EHE:** Enfermedad hipertensiva del embarazo.
- FIGO:** Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.
- FIV:** Fecundación in vitro.
- FMF:** Fetal Medicine Foundation.
- FNF:** Fibronectina fetal.
- FSH:** Hormona folículo estimulante.
- FUR:** Fecha de última regla.
- H₀:** Hipótesis nula.
- H₁:** Hipótesis alternativa.
- HUMS:** Hospital Universitario Miguel Servet.
- IAC:** Inseminación artificial conyugal.
- IAD:** Inseminación artificial con semen de donante.
- ICSI:** Inyección intracitoplasmática.
- IGFBP-1:** Proteína de Fijación del Factor de Crecimiento similar a la insulina.
- ILA:** Índice de líquido amniótico.
- IMC:** Índice de masa corporal.
- INE:** Instituto Nacional de Estadística.
- LC:** Longitud cervical.
- LCC:** Longitud cráneo-caudal.

LR: Likelihood ratio.

NICE: National Institute for Health and Care Excellence.

OCE: Orificio cervical externo.

OCI: Orificio cervical interno.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odds ratio.

P: Percentil.

PAMG-1: Alfa microglobulina-1 placentaria.

PAPP-A: Proteína plasmática-A asociada al embarazo.

PFE: Peso fetal estimado.

PTOG: Prueba de tolerancia oral a la glucosa.

RBPF: Riesgo de pérdida de bienestar fetal.

RCIU: Retraso de crecimiento intrauterino.

RR: Riesgo relativo.

SDR: Síndrome de distress respiratorio.

SEF: Sociedad Española de Fertilidad.

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

SPSS: Statistics Process Social Sciences.

STFF: Síndrome de transfusión feto-fetal.

TAPS: Secuencia de anemia-policitemia.

TN: Translucencia nual.

TRA: Técnicas de reproducción asistida.

TRAP: Secuencia de perfusión arterial inversa en gemelos.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.

VV: Venovenosas.