



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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


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

L'ANGLE

UTEROCERVICAL

com a predictor del part prematur espontani

Una Tesi Doctoral escrita per Alba Farràs Llobet,
dirigida per M^a Teresa Higuera Sanz i Maria Goya Canino,
i tutoritzada per Lluís Cabero Roura



Una carta a l'editor de l'*Ultrasound*, escrita per una macro-influencer polaca el 2015, desperta interès sobre un tema que fins aleshores ningú havia considerat; l'angle uterocervical (AUC) com a predictor del part prematur espontani.

De seguida apareix un segon estudi amb resultats prometedors a l'*American Journal* i decidim unir-nos a la recerca de l'angle.

Medim l'AUC en centenars d'embarassades cercant una resposta clara sobre la seva utilitat. La trobarem? Els resultats estaran a l'altura del *hype*?

Aquesta tesi doctoral és un compendi de la nostra recerca sobre l'angle uterocervical, amb la qual intentarem respondre aquestes qüestions i posar llum als enigmes d'aquest nou marcador ecogràfic.

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

Departament de Pediatria, Obstetrícia, Ginecologia i Medicina Preventiva

Barcelona. Octubre, 2021.

L'angle uterocervical com a predictor de risc de part prematur espontani

Tesi doctoral

Autora:

Alba Farràs Llobet

Directores:

Dra. M Teresa Higuera Sanz. Doctora en Medicina i Cirurgia per la Universidad de Zaragoza.

Dra. María M Goya Canino. Doctora en Medicina i Cirurgia per la Universitat Autònoma de Barcelona.

Tutor:

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



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Dra. María del Mar Goya Canino
Servei d'Obstetrícia i Ginecologia
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Dra. María Teresa Higuera Sanz
Servei d'Obstetrícia i Ginecologia
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

FAN CONSTAR

Que l'Alba Farràs Llobet ha realitzat els estudis recollits en aquesta tesi doctoral sota la nostra direcció, per a l'obtenció del grau de Doctor en Medicina, segons la normativa vigent. Els estudis mencionats es troben en condicions de ser defensats per l'aspirant.



Dra. María del Mar
Goya Canino



Dra. María Teresa
Higuera Sanz

Barcelona, 22 d'Octubre del 2021.

Als meus pares



SCIENTIFIC KNOWLEDGE BELONGS TO HUMANITY

Alexandra Elbakyan



ÍNDEX

Agraïments	ix
Abreviatures	xi

L'Angle Uterocervical com a predictor de risc de part prematuro espontani

Introducció	3
El part prematur espontani.....	6
Marcadors ecogràfics de risc de part prematur	19
Rellevància i justificació de la tesi.....	27
Hipòtesis	29
Estudi 1	31
Objectius.....	32
Mètodes	32
Resultats	35
Estudi 2	41
Objectius.....	42
Mètodes	42
Resultats	49
Estudi 3	65
Objectius.....	66
Mètodes	66

Resultats	75
Discussió	87
Troballes principals	87
Troballes secundàries	88
Comparativa amb altres estudis	89
Implicacions clíniques	107
Implicacions per a la recerca.....	110
Fortaleses i limitacions	113
Conclusions	117
Referències.....	119
Referències no bibliogràfiques	138
Annex 1. Publicacions	139
Article original: The uterocervical angle and its relationship with preterm birth.....	139
Article original: Prospective evaluation of the uterocervical angle as a predictor of spontaneous preterm birth.....	140
Article original: The overlooked impact of lower uterine segment contractions on second trimester cervical assessment	141
Comunicacions orals.....	142
Pòsters	142
Annex 2. Documentació associada als estudis	145
ESTUDI 2. Informe del comitè ètic d'investigació clínica	146
ESTUDI 2. Consentiment informat i full d'informació.....	150
ESTUDI 3. Informe del comitè ètic d'investigació clínica	154
ESTUDI 3. Consentiment informat i full d'informació.....	158

L'ANGLE UTEROCERVICAL COM A PREDICTOR DE RISC DE PART
PREMATUR ESPONTANI

Agraïments

A la Dra. Teresa Higuera, pel seu mestratge al llarg d'aquests anys i per la confiança dipositada en mi des del principi.

A la Dra. María Goya, per estar tan disponible i per haver-me acompanyat en els meus primers passos per la ciència; pel seu suport i la seva ajuda, que han sigut essencials en molts moments.

A la Dra. Elena Carreras, per la confiança i per haver-me donat l'oportunitat de formar part del seu equip.

A la Dra. Nerea Maiz, per la seva assistència imprescindible amb l'estadística, pel seu suport vital en la preparació de la comunicació oral al congrés de la FMF, i per la seva ajuda, en molts altres moments.

Als companys de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, per tot el que m'han ensenyat, i pel seu suport, tant a nivell

professional com personal. I en especial a la Dra. Inés Calero, per la seva col·laboració essencial en el reclutament de gestants; i a la Dra. Laia Regincós per l'ajuda en la recollida de dades.

A totes les gestants, i als seus fills que formen part d'aquesta tesi.

A la Laura, per la seva assistència lingüística.

Al Prof. Cabero, per la seva disponibilitat.

També vull agrair el suport del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR) per concedir-me l'ajut predoctoral "Amics de la recerca a Vall d'Hebron" en la convocatòria 2017, que ha permès desenvolupar aquesta tesi doctoral. I a totes les persones que han col·laborat amb el Campus i que formen part dels Amics de la Vall d'Hebron fent-ho possible.

I finalment, gràcies infinites als meus pares, Carme i Josep, al meu germà Arnau; i a l'Antonio i a la Naia per la seva paciència i suport incondicional.

L'ANGLE UTEROCERVICAL COM A PREDICTOR DE RISC DE PART
PREMATUR ESPONTANI

Abreviatures

AIQ	Amplitud Interquartílica
AUC	Angle Uterocervical
EG	Edat Gestacional
IMC	Índex de Massa Corporal
LC	Longitud Cervical
PPE	Part Prematur Espontani
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
sg	Setmanes de gestació
SUI	Segment Uteri Inferior

L'ANGLE UTEROCERVICAL COM A
PREDICTOR DE RISC DE PART
PREMATUR ESPONTANI

Introducció

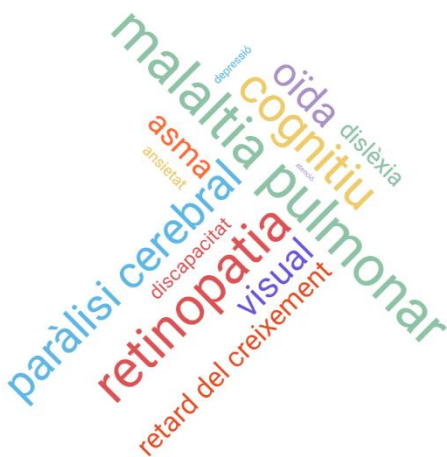
El part prematur és el part que té lloc abans de les 37 setmanes de gestació completades des de la primera data de l'últim període menstrual de la dona.^{1,2} A Catalunya un 6.4% dels parts són prematurs,³ i la incidència de la prematuritat encara és més elevada en altres medis² (Pàgina 5). Les complicacions derivades del part prematur són la principal causa de mort en nens menors de 5 anys a nivell global i representen aproximadament el 16% de totes les morts i el 35% de les morts de nadons.^{2,4,5}

Els infants prematurs que sobreviuen tenen un major risc de patir morbiditats a curt i llarg termini. Les complicacions habituals del part prematur són; síndrome de dificultat respiratòria, displàsia broncopulmonar, enterocolitis necrosant, sèpsia, leucomalàcia periventricular, convulsions, hemorràgia intraventricular, paràlisi cerebral, infeccions, dificultats

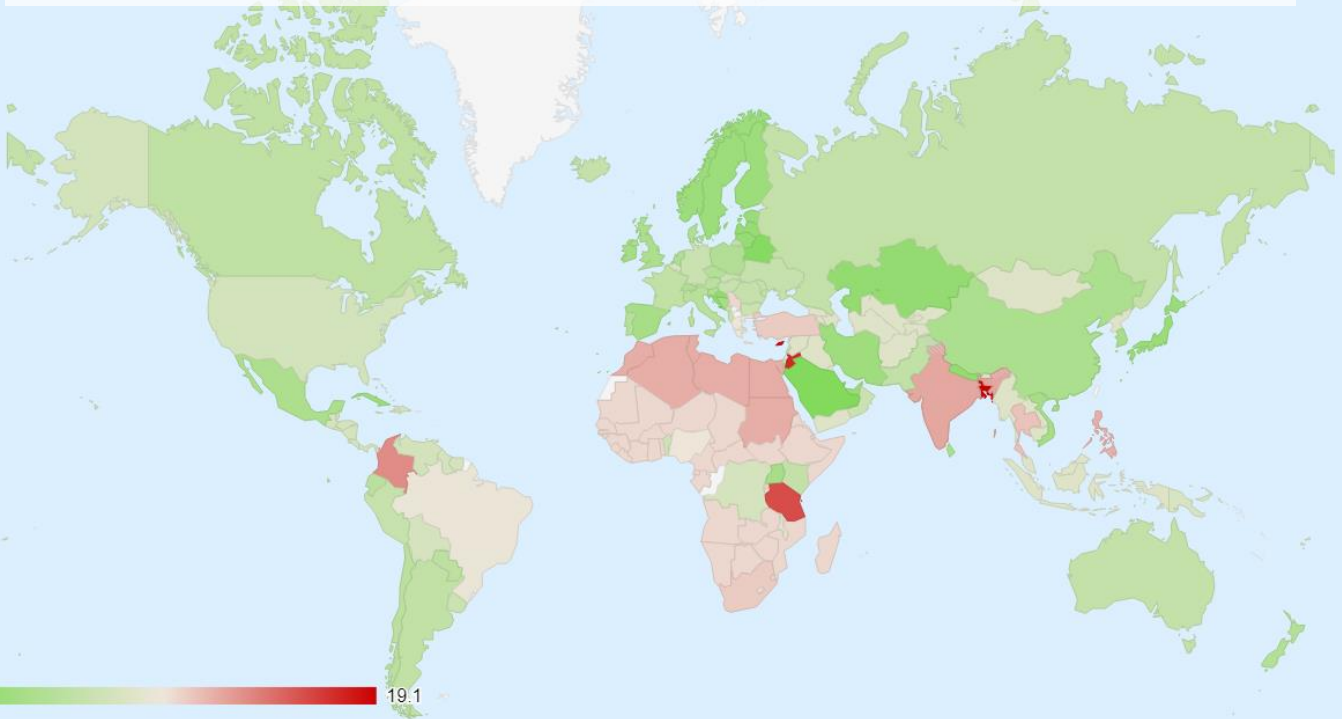
alimentàries, encefalopatia isquèmica hipòxica i problemes visuals⁶ i auditius.^{7,8}

El part prematur s'associa amb costos significatius per als sistemes de salut, i les famílies de nadons prematurs sovint experimenten dificultats psicològiques i financeres considerables.⁹⁻¹² Tot i que els riscos de mortalitat i morbiditat són molt més alts en la prematuritat extrema i moderada (<34 setmanes), el part prematur tardà, que abarca des de les 34 fins a <37 setmanes, es produeix amb més freqüència i els nadons que neixen prematurs tardans tenen un risc significativament més alt de resultats adversos que els nadons nascuts a terme.¹³⁻¹⁵ Considerem que la gestació és a terme a partir de les 37 setmanes, no obstant, els nadons nascuts entre les 37 i 38 setmanes presenten taxes més altes de resultats adversos que els nadons que arriben fins les 39 i 40 setmanes.¹⁶

Els parts prematurs es poden classificar com a espontanis (quan la gestant es posa de part de manera natural o presenta una ruptura prematura de membranes) o indicats (quan es realitza una cesària o inducció del part, per a una indicació materna o fetal).¹⁷



Taxa estimada de part prematur per països (percentatge de parts prematurs sobre el total de naixements).
Mapa elaborat a partir de les dades de l'apèndix suplementari de Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. Lancet Glob Health 2018.²



4 19.1

El part prematur espontani

El part prematur espontani (PPE) representa entre un 65 i un 70%¹⁷ dels parts prematurs i l'etiologia d'aquesta complicació és molt diversa.

ETIOLOGIA

La durada de l'embaràs es veu condicionada per molts factors; i hi ha diversos mecanismes o vies pels quals es pot activar la cascada d'esdeveniments que finalment iniciaran el treball de part.

El treball de part prematur s'inicia quan els factors uterins locals estimulen prematurament aquesta cascada o els factors supressors que inhibeixen la cascada i mantenen la relaxació uterina disminueixen abans d'hora.



Els quatre principals factors que condueixen al part prematur són la infecció intrauterina, l'hemorràgia decidual, la distensió excessiva de l'úter i l'estrès matern o fetal. També hi influeixen la insuficiència vascular uteroplacentària, la resposta inflamatòria exagerada, els factors hormonals, la insuficiència cervical i la predisposició genètica.

La identificació de factors de risc modificables i no modificables de part prematur abans de la concepció o a l'inici de l'embaràs pot conduir a intervencions que ajudin a prevenir aquesta complicació.^{18,19}

FACTORS DE RISC

Història reproductiva

L'**antecedent de part prematur espontani (PPE)** és el principal factor de risc per presentar de nou aquesta complicació.^{20,21} Les recurrències solen ocórrer a la mateixa edat gestacional. La freqüència de part prematur recurrent és de 15 a 30% després d'un part prematur i fins a un 60% després de dos. Els naixements a terme disminueixen el risc de part prematur en embarassos posteriors.²²⁻²⁴

L'**antecedent de part prematur iatrogènic** incrementa el risc de requerir una finalització precoç de la gestació en el següent embaràs (risc relatiu 9,10; IC del 95%: 4,68-17,71);²⁵ i també augmenta el risc de presentar un PPE.

La prevenció d'aquelles patologies que van conduir a la finalització precoç de l'anterior gestació, pot reduir el risc de recurrència de part prematur. Per exemple, en el cas de la preeclàmpsia, l'administració d'aspirina a dosis baixes podria reduir el risc.²⁶

Les gestants amb **antecedent de raspat uterí** semblen tenir un petit augment de risc si es comparen amb les gestants amb antecedent d'avortament diferit que únicament van rebre tractament mèdic.²⁷

Factors genètics

S'han identificat gens de susceptibilitat a el part prematur, encara que els factors epigenètics i ambientals probablement tenen un paper més important que el genotip matern.²⁸

Les gestants de raça negra presenten un risc augmentat de part prematur (OR 1.78) respecte a les de raça blanca.²⁹ Aquest increment de risc sembla ser degut a diferències en factors de risc epidemiològics i ambientals, i als polimorfismes en els gens reguladors de la immunitat innata.³⁰⁻³³

Edat

Els extrems de la vida reproductiva de la dona condicionen un major risc de part prematur. En el cas de les mares adolescents, aquest augment de risc probablement es deu a la immaduresa fisiològica i factors socioeconòmics. En les gestants d'edat

avançada, la causa d'aquest increment de risc pot ser la major prevalença de malalties cròniques preexistents i l'obesitat.³⁴

Cirurgia cervical

La conització cervical incrementa el risc d'incompetència cervical i part prematur.³⁵ En cas d'estar indicada la realització d'una conització cervical és preferible l'ús de la nansa diatèrmica, ja que sembla tenir un risc menor que el bisturí fred.³⁶

Malformacions uterines

Les **malformacions uterines congènites** produeixen un increment de risc, que és variable i que dependrà de la malformació específica que presenti la pacient. La correcció quirúrgica de la patologia, prèvia a la gestació, pot disminuir el risc de part prematur.³⁷

Les pacients amb **miomes** tenen un increment de risc d'avortament i part prematur. El risc de part prematur és més gran en aquelles dones que presenten múltiples miomes i miomes grans (> 6 cm).³⁸ Els miomes submucosos són els que condicionen més risc d'avortament. En aquelles pacients amb antecedent d'avortament o part prematur precoç pot estar indicada la miomectomia prèvia a la gestació.

Malalties mèdiques cròniques

Les malalties cròniques en la gestant poden produir complicacions maternes o fetals durant l'embaràs, que en

alguns casos requeriran una finalització precoç de la gestació. També condicionen un augment de risc de PPE.

Exemples de malalties amb possible repercussió gestacional són la hipertensió arterial, la insuficiència renal, la diabetis mellitus, algunes malalties autoimmunes, l'anèmia no fisiològica i la depressió. Es recomana una optimització del tractament de les malalties cròniques prèvia a la gestació.

Reproducció assistida

Les gestacions fruit de tècniques de reproducció assistida presenten un risc augmentat de part prematur, tant en gestacions múltiples com úniques.³⁹

Gestació múltiple

Les gestacions múltiples condicionen un major risc de part prematur. El mecanisme subjacent pot estar relacionat amb l'excés de distensió uterina i l'ambient hormonal. Hi ha un augment de la producció d'estrògens, progesterona i esteroides sexuals; i un increment dels nivells circulants de relaxina.⁴⁰

La restricció en el nombre d'embrions transferits en les tècniques de reproducció assistida incrementa la proporció de gestacions úniques, disminuint el risc de part prematur.

Metrorràgies de primer trimestre

Les pacients amb metrorràgies en el primer trimestre tenen un risc augmentat de ruptura prematura de membranes,

despreniment prematur de placenta i preeclàmpsia. En les gestants amb sagnat vaginal persistent en el segon trimestre, el risc és més gran.⁴¹

Cèrvix curt

Hi ha una relació inversa entre la longitud cervical mesurada mitjançant ecografia transvaginal i l'edat gestacional al part.⁴² Un Bishop elevat també es relaciona amb un augment de risc de part prematur.⁴³

Incompetència cervical

Un cèrvix dilatat ≥ 1 cm abans de la setmana 24 s'associa amb un augment de risc de part prematur, que és major a major dilatació cervical.

Infeccions

S'ha observat una relació entre la infecció i inflamació intraamniòtiques i el part prematur, possiblement mediada per les prostaglandines. En la majoria de casos de part prematur hi ha evidència de corioamnionitis en el teixit placentari.⁴⁴

La **bacteriúria asimptomàtica** s'associa a un increment de risc de pielonefritis en les dones gestants, motiu pel qual es recomana la realització d'un urocultiu en totes les gestants en primer trimestre. Les pacients que presentin bacteriúria asimptomàtica han de rebre tractament antibiòtic per reduir el risc de pielonefritis i possiblement, reduir el risc de part prematur.⁴⁵

Les **infeccions periodontals** s'han relacionat amb el part prematur, encara que no es pot assegurar que aquesta relació sigui de causalitat. Els bacteris orals que s'han associat amb malaltia periodontal i part prematur inclouen *Tannerella Forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* i *Fusobacterium nucleatum*.⁴⁶

Molts estudis han associat el part prematur i diferents **infeccions del tracte genital**, que inclouen l'Estreptococ del grup B, *Chlamydia trachomatis*, vaginosi bacteriana, *Neisseria gonorrea*, sífilis, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma sp.*, i *Haemophilus influenzae* sense encapsular. Tanmateix, encara no s'ha provat que hagi una relació causal entre aquestes infeccions i el part prematur.

L'screening rutinari d'infeccions vaginals i el seu tractament ha provat reduir el part prematur en alguns estudis, mentre que en altres no s'ha trobat cap benefici.⁴⁷

Període intergenèsic

El període intergenèsic curt s'associa a un augment de risc de part prematur,⁴⁸ per això és aconsellable un temps mínim de 6 mesos, i idealment de 12 mesos, entre gestació i gestació.

Tabac i drogues recreatives

El tabaquisme té una relació dosi-dependent amb el risc de part prematur.⁴⁹ Hi ha una relació entre la presa de drogues

recreatives amb el part prematur, si bé és cert que és difícil separar el risc atribuïble a les substàncies d'altres factors de risc.

Dieta, pes matern i alçada

Hi ha evidència que la desnutrició afavoreix el part prematur i que l'estat nutricional de la gestant en el moment de la concepció repercuteix en la durada de l'embaràs.⁵⁰

Els extrems de pes i l'IMC pregestacional s'han relacionat amb augment de risc de part prematur. Les gestants obeses tenen una major taxa global de part prematur a causa d'una important taxa de finalitzacions electives de la gestació, requerides per patologia obstètrica i a una major taxa de ruptura prematura de membranes abans de les 37 setmanes.⁵¹

Per contra, les pacients obeses presenten un menor risc de PPE, sense ruptura prematura de membranes, que la població general.

L'increment de pes excessiu o insuficient durant l'embaràs també s'ha relacionat amb un augment de risc. Les dones de baixa estatura presenten més risc.⁵²

Estrès matern

Hi ha evidència que l'estrès matern i fetal activen els teixits placentaris i incrementen la producció d'hormona alliberadora de corticotropina (CRH). La CRH pot incrementar la producció de prostaglandines locals i induir contraccions.⁵³

Tot i així els estudis no han demostrat de forma consistent que hi hagi una relació entre l'estrès matern, la concentració de CRH i el part prematur.

Control prenatal subòptim

Les gestacions poc controlades presenten un augment de risc de part prematur, però aquesta associació podria no ser causal i ser conseqüència d'altres factors.

IDENTIFICACIÓ I MANEIG DE LA GESTANT AMB FACTORS DE RISC

El cribratge de risc de part prematur es basa fonamentalment en identificar els factors de risc de la gestant de forma precoç. Per a això, una història clínica completa és l'eina clau.

Seguiment obstètric

S'haurà de fer un seguiment especialitzat a totes les gestants en les quals al primer trimestre d'embaràs s'identifiqui algun dels següents factors de risc:

- Antecedent de part prematur o ruptura prematura de membranes abans de la setmana 34.
- Antecedent suggestiu d'incompetència cervical
- Diagnòstic incert d'incompetència cervical (realitzat mitjançant histerosalpingografia o tiges de Hegar)

- Alteracions uterines (ex. malformacions uterines, traquelectomia cervical)
- Gestació de bessons actual.

En aquestes pacients es recomana, a més dels controls habituals de la gestació:

- La realització inicial de cultius vaginal i endocervical per detectar i tractar una possible infecció vaginal.
- El monitoratge de la longitud cervical cada 2-3 setmanes.

Tractament en gestacions úniques

Les gestants amb **antecedent de ≥ 2 parts prematurs** presenten un risc molt elevat. La definició clàssica d'incompetència cervical requereix haver presentat ≥ 3 pèrdues fetals en el segon o inici del tercer trimestre consecutives.⁵⁴ No obstant això, en l'actualitat es considera acceptable en la majoria de situacions la realització d'un cerclatge profilàctic en aquelles pacients amb ≥ 2 pèrdues fetals en el segon o inici del tercer trimestre, assumint que el diagnòstic d'incompetència cervical és la causa més probable de l'antecedent de part prematur. En aquest escenari, el cerclatge ha demostrat perllongar les setmanes de gestació a el part en comparació amb repòs absolut i tocòlisi.⁵⁴

En aquelles gestacions úniques en què s'objectiva una **longitud cervical < 25 mm** i no tenen **cap antecedent** de part prematur serà recomanable l'administració de progesterona vaginal

200mg / 24h o l'ús del pessari cervical. Les dues estratègies han mostrat ser eficaces en aquest grup de pacients, encara que no es recomana l'ús del pessari en cas de no haver rebut l'entrenament adequat. Per tant la selecció del tractament quedarà a criteri del personal sanitari segons la seva experiència.⁵⁵

En aquelles gestacions úniques en què s'objectiva una **longitud cervical <25 mm** i presenten l'**antecedent d'un part prematur**, es pot optar entre tres opcions terapèutiques; el pessari cervical, la progesterona 200 mg / 24h o el cerclatge cervical. La suplementació amb progesterona en aquests casos sembla reduir el risc de part prematur en aproximadament un 30%.⁵⁶ Tots dos han mostrat una eficàcia similar pel que la tècnica d'elecció quedarà a criteri del personal sanitari.

En totes aquelles pacients que presentin **dilatació cervical ≥ 1 cm**⁵⁷ o cèrvix curt amb **escurçament progressiu** malgrat pessari / progesterona sense dinàmica uterina es considerarà la realització d'un cerclatge cervical.⁵⁸

En les pacients amb antecedent de **pèrdues fetals tot i cerclatge cervical** es pot indicar la realització d'un cerclatge abdominal.

Tractament en gestacions múltiples

En cas de gestació múltiple, si no hi ha dilatació cervical, el cerclatge estaria contraindicat ja que no aporta cap benefici i fins i tot podria empitjorar el pronòstic fetal.⁵⁹ En cas de gestació de

bessons amb dilatació cervical ≥ 1 cm hi ha evidència limitada per indicar la realització d'un cerclatge terapèutic.⁶⁰ Els beneficis del cerclatge en aquestes pacients és controvertit i depèn en gran mesura de l'experiència de l'operador.

En aquelles gestacions múltiples amb cèrvix ≤ 25 mm, la progesterona no ha demostrat ser eficaç⁶¹, encara que en algunes metaanàlisis, s'ha pogut observar una reducció en la morbiditat neonatal,⁶² és per això que el seu ús és encara controvertit a l'espera de nous estudis. D'altra banda, el pessari cervical podria resultar beneficiós de manera precoç, en casos seleccionats i sempre que es tingui formació adequada per a la inserció, retirada i maneig del pessari cervical,⁶³ ja que amb aquest tractament també s'han vist resultats dispers en funció de la població seleccionada i de la formació de l'equip.⁶⁴

CRIBRATGE ECOGRÀFIC DE RISC DE PART PREMATUR EN GESTANTS DE BAIX RISC

Si bé l'evidència de realitzar ecografies per a la valoració de la LC en gestants d'alt risc està ben establerta, hi ha controvèrsia respecte al cribratge universal del PPE. No hi ha un acord entre les diferents societats mèdiques per a recomanar o no aquest tipus de cribratge, de manera que algunes en tenen una opinió positiva,⁶⁵ negativa^{66,67} o intermèdia.^{68,69}

Limitar el cribratge del cèrvix curt a les gestants amb història de part preterme previ implica la realització d'un nombre

significativament inferior d'ecografies transvaginals de cribratge. No obstant, gran part de les gestants que presenten un cèrvix curt en segon trimestre no tenen factors de risc, de manera que aproximadament el 40% de les gestants amb cèrvix curt al segon trimestre passaran desapercebudes si es realitza únicament un cribratge dirigit.⁷⁰⁻⁷²

Son *et al.*⁷³ van realitzar un estudi de cohorts on van comparar la taxa de part prematur en un hospital de tercer nivell abans i després de la implementació del cribratge universal de LC a la setmana 18-24 de gestació. Van objectivar que la introducció del cribratge universal s'associava a una reducció significativa de la freqüència de PPE < 37, < 34 i < 32 setmanes de gestació.

No obstant això, Berghella *et al.*⁷⁴ en una revisió sistemàtica recent van concloure que el cribratge de la LC en gestacions asimptomàtiques de bessons, sense altres factors de risc, no redueix el part prematur ni els resultats adversos materns i perinatals. I també que l'evidència actual respecte al cribratge universal de la LC és pobre, fet que limita treure conclusions respecte a la seva implementació a la pràctica clínica.

Marcadors ecogràfics de risc de part prematur

Quan realitzem una ecografia transvaginal per valorar el cèrvix i les seves estructures properes en una dona gestant, obtenim una imatge en la qual es poden avaluar diverses variables. La més estudiada és la longitud cervical. També és possible avaluar l'angle cervical anterior (angle uterocervical) i l'angle cervical posterior. Altres variables que podem avaluar són la presència o absència de funnel, el gruix del segment uterí inferior (SUI), l'aspecte de la zona glandular del canal endocervical⁷⁵ i l'índex de consistència cervical.

Amb el temps s'han anat desenvolupant noves tecnologies en els aparells d'ecografia que permeten valorar nous paràmetres com serien l'ecografia 3D⁷⁶ del cèrvix, la valoració de la vascularització cervical amb Doppler,⁷⁷ l'elastografia⁷⁸ i l'anàlisi de textures.^{79,80}

LONGITUD CERVICAL

La longitud cervical (LC) és el paràmetre més utilitzat en l'actualitat per a valorar el risc de part prematur.

La mesura de la LC es realitza preferiblement amb una sonda transvaginal. Cal obtenir una visió longitudinal del coll uterí i identificar el canal cervical i la mucosa cervical circumdant. La pressió de la sonda sobre el coll uterí ha de ser la mínima possible.⁸¹ Quan s'ha obtingut la imatge adequada es traça una

línia recta entre l'orifici cervical extern i l'orifici cervical intern. Per tal que la mesura sigui exacta i reproduïble, cal tenir en compte els següents factors; la bufeta materna ha d'estar buida, l'ampliació de la imatge ha de ser adequada i la durada de l'ecografia ha de ser de 3-5 min ja que el cèrvix és una estructura dinàmica.

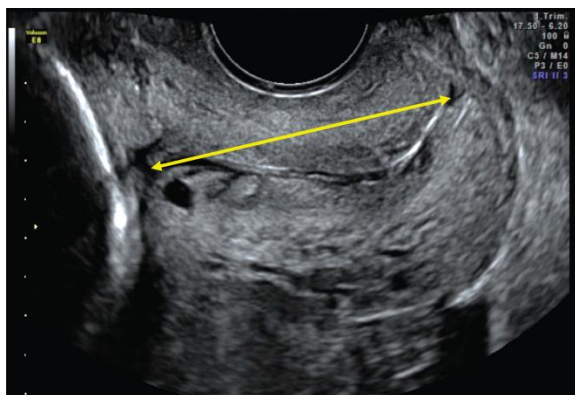


FIGURA 1
Ecografia transvaginal que mostra una longitud cervical normal. (Imatge de Kagan *et al.*)⁸¹

El risc de part prematur és més elevat com més curta és la longitud cervical.⁴² Al segon trimestre de l'embaràs, la LC permet predir el risc de part prematur en dones asimptomàtiques. En les dones que presenten contraccions uterines, la mesura de la LC permet distingir les pacients de baix risc (que mantenen una longitud cervical estable dins de la normalitat) i les pacients amb una amenaça de part prematur (que presenten un escurçament cervical).

To et al.⁸² van valorar la longitud cervical entre les 22 i 24 setmanes de gestació en 39.000 gestacions úniques. Van constatar que la longitud cervical presenta una distribució normal, amb una longitud mitjana de 36 mm. En aproximadament l'1% de les dones, la longitud era de 15 mm o menys.

Actualment el punt de tall que és considerat de risc de part prematur en segon trimestre en el nostre entorn és ≤ 25 mm.⁶⁹

TAULA 1. Sensibilitat, especificitat i valor predictiu de la longitud cervical, el funnel i el test de Bishop per al part prematur abans de les 35 setmanes de gestació (Adaptació de Iams *et al.*⁴²)

Cèrvix a les 24sg	Sensibilitat	Especificitat	VPP	VPN
≤ 20 mm	23.0	97.0	25.7	96.5
≤ 25 mm	37.3	92.2	17.8	97.0
≤ 30 mm	54.0	76.3	9.3	97.4
presència de funnel	25.4	94.5	17.3	96.6
Bishop ≥ 6	7.9	99.4	38.5	96.0
Bishop ≥ 4	27.6	90.9	12.1	96.5

La taxa de PPE abans de les 35 setmanes va ser 4.3%.

VPP, valor predictiu positiu; VPN, valor predictiu negatiu.

ÍNDEX DE CONSISTÈNCIA CERVICAL

L'índex de consistència cervical (ICC), una mesura ecogràfica que té per objectiu estimar com de tou és el cèrvix. Això es determina mesurant el diàmetre anteroposterior del coll uterí sense aplicar-hi pressió (AP) i aplicant-hi la pressió màxima amb la sonda d'ecografia vaginal (AP'), Figura 2. Llavors es calcula la relació entre les dues mesures ($AP' / AP \times 100$).⁸³ Com més baixa sigui l'ICC, major serà la compressibilitat cervical i el cèrvix serà més tou.

Els estudis basats en models animals que avaluen la remodelació cervical al llarg de l'embaràs suggereixen una fase inicial de reblaniment cervical que comença poc després de la concepció i es produeix progressivament al llarg de l'embaràs, seguida d'una fase d'escurçament i maduració més propera al part. A més, lleugers canvis en la CL s'han associat amb un augment de reblaniment cervical i volum cervical sense un esborrament substancial abans de les 37 setmanes d'embaràs.

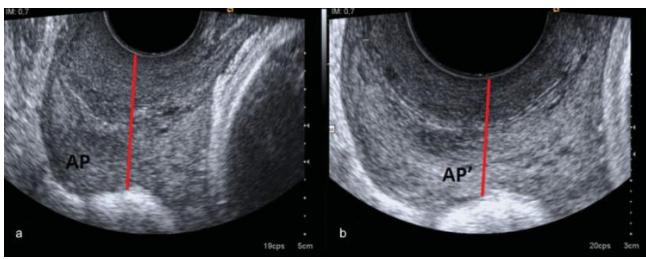


FIGURA 2. Imatge del cèrvix d'una mateixa pacient abans (a) i després d'exercir pressió amb el transductor (b), de Baños *et al.*⁸³

ELASTOGRAFIA CERVICAL

L'elastografia avalua les propietats bioquímiques i mecàniques del teixit a través d'ultrasons.⁸⁴ Hi ha dos tipus d'elastografia que s'utilitzen en la pràctica clínica: l'elastografia de deformació i l'elastografia d'ona de tall.

L'**elastografia de deformació** es basa en la mesura del desplaçament del teixit en compressió, ja sigui extrínseca o intrínseca. Es basa en el principi que les parts toves del teixit es deformen més que les parts més dures en compressió.⁸⁵ En canvi, l'**elastografia d'ona de tall** (shear wave) implica desplaçar el teixit amb un pols d'ultrasons d'alta freqüència generat per l'escàner d'ultrasons i el seguiment posterior de la propagació de l'ona de tall, que és ortogonal a la direcció del desplaçament del teixit.⁸⁶ Les propietats de l'ona de tall, que es mou més ràpidament en els teixits rígids i més lentament en els teixits tous, ens permeten quantificar la rigidesa o la suavitat del teixit.

S'han realitzat diferents estudis per valorar el potencial predictiu de l'elastografia en el part prematur.⁸⁷ La deformabilitat de l'orifici cervical intern té certa capacitat predictiva.^{88,89} També s'ha trobat relació entre la deformabilitat d'altres regions del cèrvix i el part prematur, entre elles, el llavi anterior,⁹⁰ el llavi posterior,⁹¹ i el canal endocervical.⁹² Sembla que la combinació de la longitud cervical amb l'elastografia podria millorar la predicció de part prematur.⁸⁴

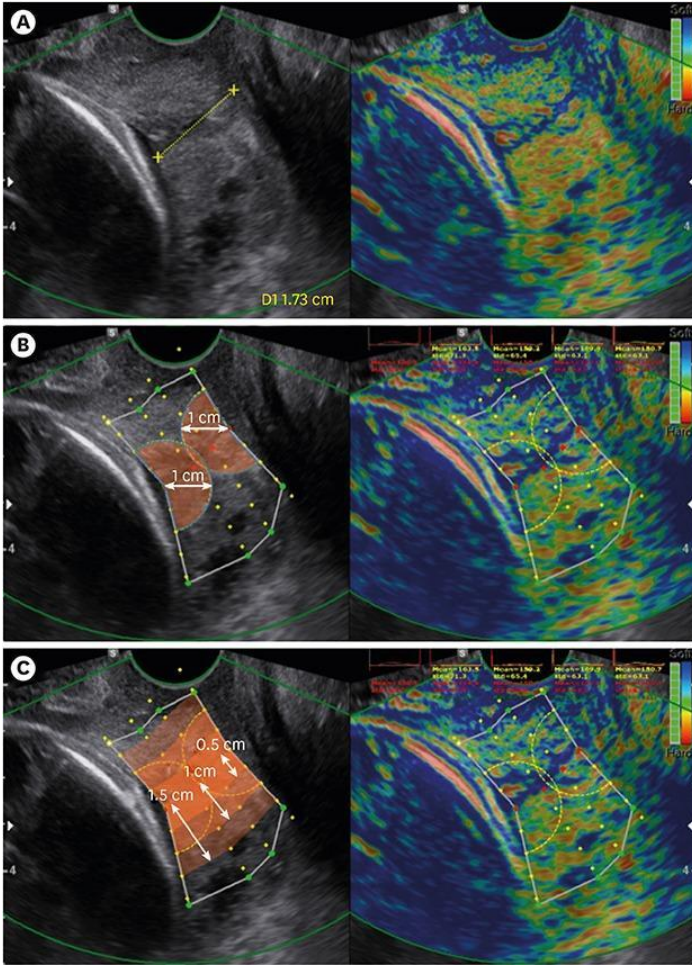


FIGURA 3. Mesures i delimitació de les regions d'interès en imatges d'elastografia, de Park HS *et al.*⁸⁴

(A) Mesura de la longitud cervical. (B) Els valors de deformació dels orificis cervicals intern (OCI) i extern (OCE) es mesuren mitjançant un radi d'1 cm de l'OCI i OCE, respectivament. (C) Els valors de la tensió mitjana, la ràtio de duresa i l'OCI es mesuren des de l'àrea de 0,5 / 1,0 / 1,5 cm del canal cervical.

ANGLE UTEROCERVICAL

L'angle uterocervical (AUC) és l'angle que formen el cèrvix i la paret uterina anterior. Per a mesurar-lo, primer, tracem una línia recta entre l'orifici cervical extern i l'orifici cervical intern, incloent l'istme. Després, tracem una altra línia, de 3 cm de longitud, paral·lela a la part més baixa de la paret uterina anterior. L'angle que forma la intersecció d'ambdues línies correspon a l'AUC (Figura 4).

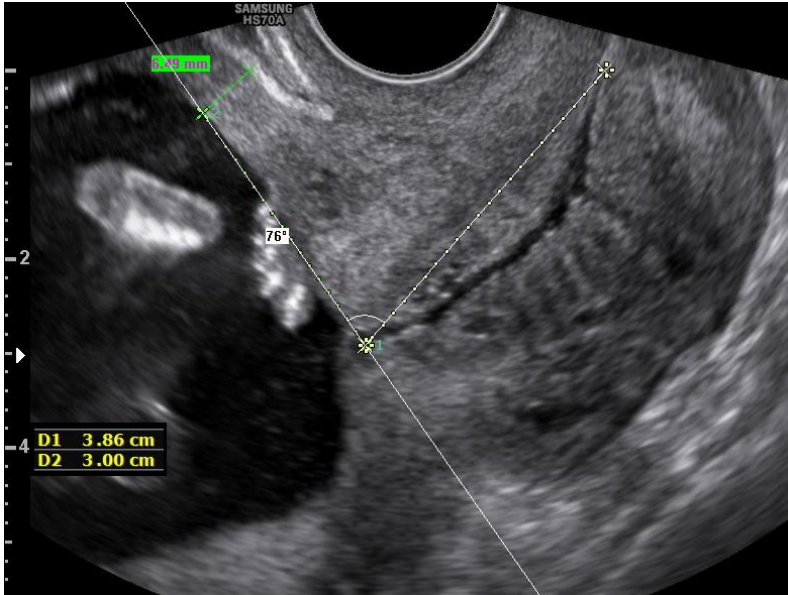


FIGURA 4. Angle uterocervical (La imatge correspon al cèrvix d'una pacient de l'estudi 3 d'aquesta tesi).

Durant els darrers anys, diversos estudis han investigat l'impacte potencial de l'AUC en la predicció del part prematur. El fonament de la hipòtesi d'aquesta associació es basa en les propietats mecàniques potencials d'aquest angle, que sembla actuar com a barrera preventiva quan és agut. El primer article que dóna suport a aquesta suposició el van escriure Cannie *et al.*⁹³ qui van suggerir que l'eficàcia del pessari d'Arabin en la prevenció del part prematur depèn del canvi d'angulació del cèrvix produït pel pessari cervical. Keeganasseril *et al.*⁹⁴ també van suggerir que l'AUC podria ser una barrera mecànica que podria influir en el progrés del part.

El 2015 Sochacki-Wojcicka *et al.*⁹⁵ suggereixen que aquest angle també podria ser predictiu del risc de part prematur, fet que va motivar la realització de diversos estudis, entre els quals es troben els estudis realitzats pel nostre equip, que comentarem extensament al llarg d'aquesta tesi.

A banda de la predicció del part prematur l'AUC també podria predir altres complicacions obstètriques, com ara el fracàs de la inducció del part,⁹⁶ la diferenciació del treball de part verdader o fals⁹⁷ i la determinació de la via del part.⁹⁸

Rellevància i justificació de la tesi

Ja hem comentat la importància del part prematur, i en concret les dificultats per diagnosticar les gestants de risc de PPE en els capítols anteriors.

La predicció precoç d'aquelles gestants de risc pot afavorir que es puguin dur a terme mesures preventives per a millorar el pronòstic de la gestació. S'han proposat moltes estratègies per a la predicció precoç del PPE, però en la pràctica clínica actual, bàsicament s'utilitzen els antecedents mèdics i obstètrics de la pacient i la mesura de la LC.⁹⁹

No obstant això, s'ha demostrat que la LC té un valor limitat en la predicció de PPE entre les dones que tenen antecedents de part prematur en embarassos anteriors.¹⁰⁰ A més, el cribratge universal de la LC per detectar les gestants asimptomàtiques amb risc de PPE és controvertit.^{67,70,71,73} Per aquest motiu s'han investigat multitud de marcadors ecogràfics, que ja hem detallat en les pàgines anteriors; i també marcadors bioquímics (a nivell del sèrum matern, el líquid amniòtic i biomarcadors en el tracte genital) per intentar millorar la predicció del PPE. No obstant, la seva rendibilitat no és suficient per a la majoria dels entorns clínics actuals.¹⁰¹

Per tots aquests motius, és necessari seguir estudiant nous mètodes predictius per a la identificació de dones amb risc de PPE. En els darrers anys, s'ha suggerit que la mesura ecogràfica de l'angle uterocervical (AUC), que és l'angle format entre el

canal cervical i la paret uterina anterior, pot ser útil per a predir el risc de PPE,^{95,102,103} però l'evidència que en tenim encara és limitada. Els estudis que detallem a continuació, intenten posar llum als enigmes d'aquest nou marcador ecogràfic i contribueixen a omplir un buit de coneixement que era necessari per tal d'avançar en la recerca de l'AUC.

Hipòtesis

1. Existeix una relació entre l'angle uterocervical i el part prematur espontani.
2. La incorporació de la mesura de l'angle uterocervical a la pràctica clínica podria millorar els mètodes actuals de cribatge de risc de part prematur espontani.
3. L'angle uterocervical és dinàmic i es pot veure afectat per les característiques de la gestant i factors propis de l'embaràs.
4. Les contraccions asimptomàtiques del segment uterí inferior afecten la valoració ecogràfica del cèrvix i alteren l'angle uterocervical.



ON M'A APPRIS
QUE LE CHEMIN
DU PROGRÈS
N'ÉTAIT NI
RAPIDE NI FACILE

Marie Curie

Estudi 1

És possible que una cosa aparentment tan senzilla com mesurar un angle ens permeti distingir aquelles dones que tenen risc de part prematur? Els resultats de Sochacki-Wójcicka et al.⁹⁵ són increïbles, literalment. A més, quan proves de mesurar l'angle en alguna pacient de seguida t'adones que sembla una mesura molt variable.

Doncs mirem-ho!, demostrem que tot això no té sentit. Com que al ViewPoint hi tenim milers d'imatges, podem fer un estudi de casos i controls d'una manera relativament senzilla.

Objectius

Determinar si l'angle uterocervical (AUC) es correlaciona amb el risc de part prematur espontani (PPE) <34 setmanes i avaluar la seva variabilitat interobservador.

Mètodes

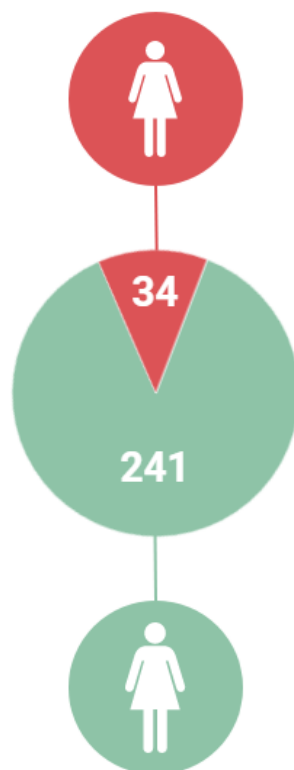
Es va realitzar un estudi de casos i controls en 275 gestants. Es van analitzar 34 gestants que es van posar de part espontàniament i van donar a llum abans de les 34 setmanes de gestació (grup preterme) i 241 gestants que van parir a terme (grup control).

Criteris d'inclusió:

- Gestació única
- Part a l'Hospital Vall d'Hebron
- Cribratge de longitud cervical transvaginal a la nostra unitat d'ecografia obstètrica entre les 18,0 i les 23,6 setmanes de gestació.

Criteris d'exclusió:

- Part prematur per indicació mèdica



Vam fer una cerca de les pacients que complien els criteris d'inclusió durant el període 2011-2015 a la nostra base de dades electrònica d'ecografia obstètrica (GE ViewPoint).

Les característiques demogràfiques de les pacients, les imatges ecogràfiques i les dades dels resultats perinatal es van extreure de la base de dades.

La longitud cervical d'aquestes gestants s'havia mesurat amb una ecografia transvaginal, traçant una única línia recta des de l'orifici cervical intern fins a l'orifici cervical extern. En el moment de la mesura, les gestants tenien la bufeta buida i s'evitava fer una pressió excessiva sobre el coll uterí.

Les imatges desades amb la mesura de la longitud cervical es van utilitzar per a mesurar l'AUC seguint la tècnica descrita per Sochacki-Wójcicka *et al.*⁹⁵

L'AUC és l'angle format pel coll uterí i el segment uterí inferior. Per mesurar-lo, es va identificar l'orifici cervical extern i l'orifici cervical intern, incloent l'istme, i es va traçar una línia recta entre ambdós punts. A continuació, es va traçar una segona línia paral·lela a la part més inferior de la paret uterina anterior, que anava des de l'orifici cervical intern (incloent l'istme) i s'estenia fins a abastar idealment 3 cm¹⁰² de la cara anterior de l'úter. Posteriorment es va mesurar l'angle que formava la intersecció de les dues línies.

La variabilitat interobservador en la mesura de l'AUC es va avaluar en una mostra més petita, de 115 gestants, que comprenia tots els casos i una mostra aleatòria dels controls. Quatre obstetres diferents van mesurar l'AUC en aquesta mostra de pacients.

A més, l'AUC es va mesurar en el primer trimestre en els casos en què es disposava d'imatges del cèrvix via transvaginal del primer trimestre (31 pacients).

Les dades descriptives demogràfiques i ecogràfiques d'ambdós grups (casos i controls) es van comparar amb les proves t de Student, khi quadrat o la prova exacta de Fisher, en funció del tipus de variable analitzada. L'índex de correlació intraclasse es va utilitzar per comprovar la variabilitat entre els observadors. Es va fer una anàlisi de regressió lineal per a estudiar la relació entre l'AUC i l'edat gestacional.

En totes les proves, es va considerar estadísticament significatiu un valor $P < 0,05$. Totes les anàlisis es van fer amb IBM SPSS 22.

Resultats

Les dones que van parir abans de les 34 setmanes de gestació eren similars en edat, índex de massa corporal i tabaquisme a les que van tenir un part a terme. No obstant això, en comparació amb les dones que van parir a les 37 setmanes o més, les gestants que van tenir un part prematur eren més propenses a haver tingut un part prematur en una gestació anterior (Taula 3).

TAULA 2. Característiques fetals i resultat perinatal.

	Part a terme (n = 241)	PPE (< 34 sg) (n = 34)	valor P
Edat gestacional al part, sg	39.6 (\pm 1.2)	29.9 (\pm 4.2)	<0.001
Pes del nounat, g	3305 (\pm 468)	1539 (\pm 662)	<0.001
Percentil de pes fetal per EG	48 (\pm 32)	38 (\pm 29)	0.11
Part per cesària	25%	35%	0.20

Les variables categòriques s'expressen en percentatge i les variables contínues com a mitjana (\pm desviació estàndard).

EG, edat gestacional; PPE, part prematur espontani; sg, setmanes de gestació.

TAULA 3. Característiques maternes i dades de l'ecografia.

	Part a terme (n = 241)	PPE (< 34 sg) (n = 34)	valor P
Edat, anys	31.5 (±6.1)	30.3 (±6.5)	0.31
IMC, kg/m ²	24.9 (±4.4)	24.1 (±3.5)	0.32
Fumadora	15%	18%	0.71
Antecedent de part prematur	3,5%	25%	<0.001
Edat gestacional a l'ecografia, sg	20.5 (±1)	20.5 (±1.3)	0.99
LC, mm	36.8 (±5.6)	35.3 (±8.5)	0.18
LC < 25mm	1.3%	9.1%	0.025
AUC, graus	94.5 (±22.7)	105.2 (±21.6)	0.015
AUC > 105°	33.7%	48.4%	0.16
Imatges subòptimes ^a	14%	9%	0.43

Les variables categòriques s'expressen en percentatge i les variables contínues com a mitjana (± desviació estàndard).

^aNo va ser possible mesurar l'AUC perquè la imatge no era adequada.

No es va poder mesurar l'AUC en 36 de les 275 gestants incloses a l'estudi (33 del grup control i 3 del grup prematur) ja que la imatge disponible revisada es va considerar subòptima a causa de la mala visualització del coll uterí, del segment uterí inferior o de tots dos. Així, finalment, es van prendre mesures de l'AUC en 31 casos i 208 controls.

L'AUC en el segon trimestre va ser més obert en el grup prematur (mitjana de $105,16^\circ$) en comparació amb el grup control (mitjana de $94,53^\circ$). Aquesta diferència va ser estadísticament significativa ($P=0,015$).

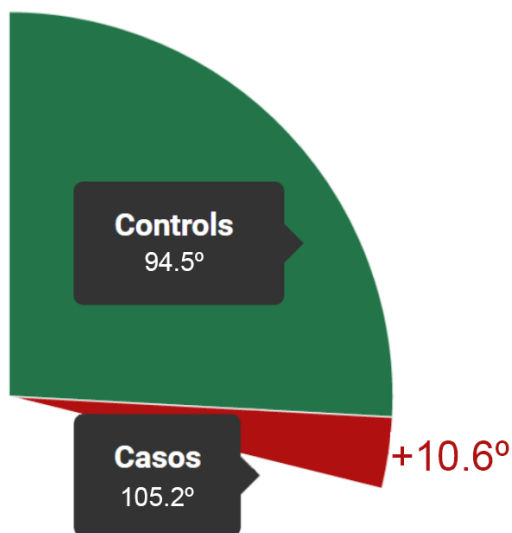


FIGURA 5. Representació gràfica de la diferència mitjana de l'AUC en segon trimestre en aquelles gestants que van tenir un PPE (casos) i aquelles que van tenir un part a terme (controls).

El coeficient de correlació intraclasse va ser de 0,821 (IC del 95%: 0,74 a 0,97) per a la variabilitat entre les observadores emmascarades, la qual cosa implica un acord correcte entre les mesures de l'AUC.

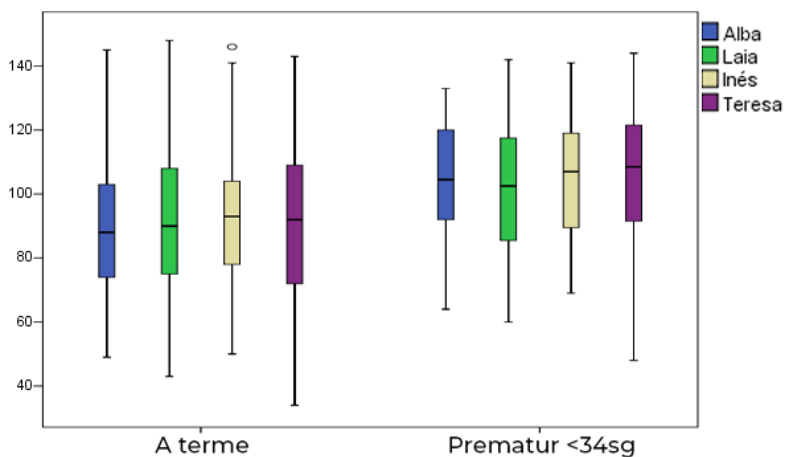


FIGURA 6. Distribució de les mesures de l'AUC realitzades per les diferents observadores en el subgrup de 115 gestants, que comprenia tots els casos i una mostra aleatòria dels controls. La Inés i la Teresa eren observadores emmascarades ja que desconeixien el resultat perinatal de les gestants.

En comparar la mitjana de l'AUC en el primer i segon trimestre de les gestants que van donar a llum a terme, es van observar diferències estadísticament significatives (84,2° vs 94,5°, respectivament; $P=0,019$).

L'anàlisi de regressió lineal de les 31 pacients valorades dues vegades (al primer i segon trimestre) va suggerir que l'AUC augmenta durant la gestació ($R^2=0,072$; $P=0,036$) (Figura 7).

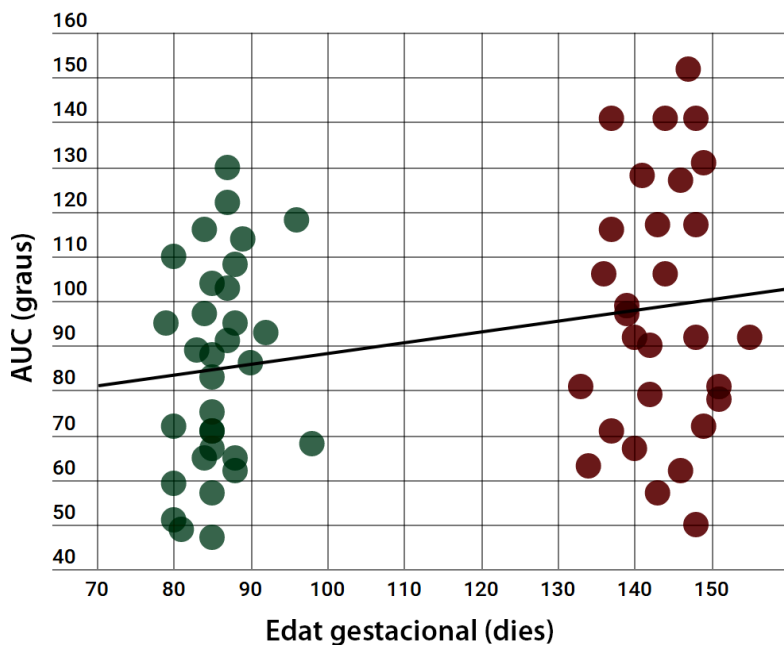


FIGURA 7. Correlació entre l'edat gestacional i l'angle uterocervical (AUC).



THE
cake
IS A
lie

Estudi 2

L'evidència científica que tenim sobre l'AUC com a predictor del PPE l'han proporcionat estudis retrospectius. Aquests estudis podrien estar esbiaixats, tant per la selecció de les pacients incloses, com per la mesura de l'AUC, que es va dur a terme retrospectivament sobre imatges de cèrvix preses amb anterioritat. A més, aquelles imatges no es van prendre amb la finalitat de medir l'AUC sinó la LC.

Per a aquesta raó, el següent pas necessari en la investigació de l'AUC era realitzar un estudi prospectiu, amb imatges dirigides a medir l'AUC, que inclogués un gran nombre de gestants.

Objectius

Aquest estudi tenia com a objectiu avaluar la capacitat de l'AUC per predir el part prematur espontani (PPE) abans de les 34 i 37 setmanes de gestació.

Mètodes

DISSENY DE L'ESTUDI

Aquest és un estudi amb una única cohort prospectiva que va incloure dones embarassades entre 19,0 i 22,6 setmanes de gestació que estaven programades per a l'ecografia rutinària del segon trimestre a l'Hospital Vall d'Hebron de Barcelona entre agost de 2016 i juny de 2017. Totes les dones embarassades de ≥ 18 anys que van assistir al nostre centre per fer aquesta exploració eren elegibles i van ser convidades a participar-hi. Els criteris d'exclusió eren que la pacient portés un cerclatge o un pessari en el moment de l'ecografia i els embarassos de bessons o múltiples. L'AUC i la LC es van mesurar mitjançant ecografia transvaginal. Les dades de la història materna i de l'embaràs es van registrar electrònicament. Posteriorment es van recollir les dades del part. Les variables de dades maternes i de l'embaràs recollides van incloure l'edat, l'índex de massa corporal, el tabaquisme, els antecedents de PPE previ, la cesària prèvia, la conització prèvia, les tècniques de reproducció assistida i edat gestacional el dia de l'ecografia. Les variables

de dades del part van incloure l'edat gestacional al part, el pes al naixement, el tipus de part (vaginal o cesària) i el sexe del nounat.

ADQUISICIÓ D'IMATGES I MESURES

L'adquisició d'imatges es va realitzar amb els següents ecògrafs; un Siemens Acuson Antares Premium Edition, un Siemens Sonoline Antares, un Samsung Medison v20 i un Samsung SonoAce X8. Ocasionalment, es va utilitzar un Samsung WS80A Elite i un GE Voluson E8. Les imatges es van recollir digitalment en una base de dades GE ViewPoint.

Les mesures van ser realitzades per 8 obstetres del departament d'ecografia obstètrica del nostre centre. Les imatges es van obtenir amb una sonda transvaginal amb la pacient estirada en una posició de Fowler baixa, amb un petit coixí col·locat sota les natges per elevar la pelvis. Es va demanar a les dones que buidessin la bufeta abans de l'ecografia. Durant l'exploració, es va obtenir un pla sagital del coll de l'úter, sense exercir pressió amb el transductor, per identificar els orificis cervicals intern i extern i el canal cervical. La LC es va mesurar després.⁸¹ Posteriorment, l'AUC es va mesurar de la següent manera. En primer lloc, es va traçar una línia recta entre l'orifici cervical extern i l'orifici cervical intern, incloent l'istme (figura 8). En segon lloc, es va traçar una altra línia, de 3 cm de longitud, paral·lela a la part més baixa de la paret uterina anterior.

Finalment, es va mesurar l'angle creat per la intersecció de les dues línies (AUC). En els casos de placenta prèvia, la segona línia es va traçar entre la paret uterina i la placenta (figura 8-B).

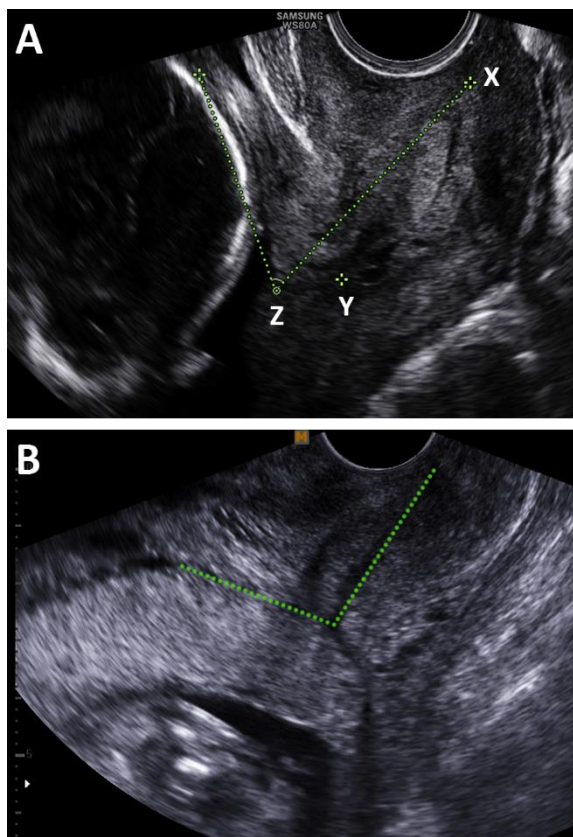


FIGURA 8. Mesura de l'angle uterocervical en situacions especials.
A. Mesura de l'angle uterocervical quan l'istme no està desplegat; la imatge il·lustra la longitud cervical (de la X a la Y) i l'istme (de la Y a la Z). La mesura de l'angle uterocervical (línies de punts) inclou l'istme.
B. Mesura de l'angle uterocervical en casos de placenta prèvia.

Es va prestar especial atenció per evitar contraccions de l'istme uterí durant la mesura (Figura 9).

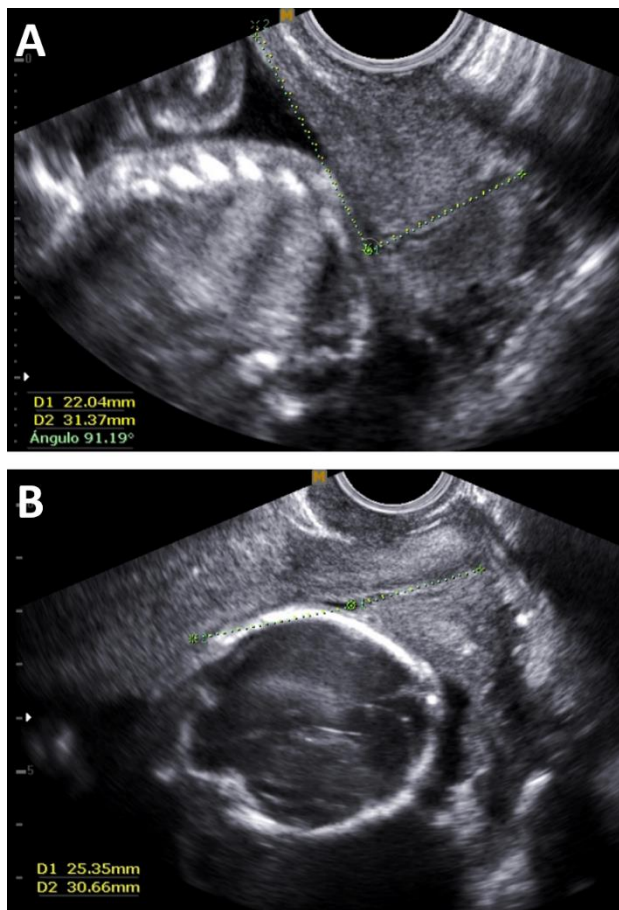


FIGURA 9. Mesura de l'angle uterocervical en un úter relaxat (A) i durant una contracció uterina baixa (B). Una contracció del segment uterí pot canviar dràsticament la mesura de l'angle uterocervical. Ambdues imatges corresponen a la mateixa gestant i es van fer amb pocs minuts de diferència.

MIDA DE LA MOSTRA

La mida de la mostra es va calcular en base a una incidència prevista del 4,5% de PPE¹⁰² abans de les 34 setmanes de gestació en la població d'estudi, i es va calcular per a una diferència mínima esperada en l'AUC de 10,7° entre grups (gestacions que acaben abans de les 34 setmanes i gestacions que acaben amb 34 setmanes o més) i una desviació estàndard de l'AUC de 22. Aquests paràmetres es van obtenir a partir dels resultats de l'estudi 1.¹⁰⁴ Per a una potència del 80% i un nivell de significació del 5%, la mostra requerida de gestants era 773. Durant l'estudi, es va observar una menor incidència de PPE en la població d'estudi, similar a la observada en altres estudis europeus.¹⁰⁵ Després de revisar els resultats perinatals de les dones que donen a llum al nostre centre durant els mesos abans de l'inici de l'estudi, es va estimar una incidència de PPE d'un 2,4%, abans de les 34 setmanes. Per aquest motiu, la mida de la mostra es va incrementar a 1413.

ANÀLISIS ESTADÍSTIQUES

La prova de Kolmogorov-Smirnov es va utilitzar per avaluar si les variables contínues tenien una distribució normal o no. Els resultats es van descriure com a mediana i amplitud interquartílica per a les variables quantitatives i en freqüències absolutes i relatives per a variables qualitatives. Per comparar les dades contínues es van utilitzar les proves U de Mann-

Whitney i Kruskal-Wallis; i per comparar les variables categòriques, la prova exacta de Fisher o la prova de khi quadrat.

Per avaluar si l'AUC i la LC s'associaven de manera independent amb el PPE, i per controlar potencials factors de confusió es va aplicar un model de regressió logística multivariant (*backward stepwise selection, likelihood ratio statistic*). Es van tenir en compte les variables següents; l'antecedent de part prematur, la paritat, l'índex de massa corporal, l'antecedent de cesària prèvia, l'edat, el tabaquisme, les tècniques de reproducció assistida i la conització). Si el potencial factor de confusió canviava l'estimació del risc un 10% o més, es considerava prou significatiu i es mantenia en el model.

La relació entre l'AUC i la LC i el risc de PPE es va analitzar mitjançant regressió logística i es va calcular la probabilitat estimada de PPE per AUC i LC. Es van obtenir corbes ROC per l'AUC i la LC, i per a un model de regressió logística, que incloïa l'AUC i la LC com a variables predictives, per determinar l'àrea sota la corba per a la predicció del PPE abans de les 37 setmanes i abans de les 34 setmanes. Es van comparar les àrees sota la corba resultants.¹⁰⁶ En base a les corbes ROC es van calcular la sensibilitat de l'AUC, de la LC i dels models combinats per a taxes falsos positius fixes del 5%, 10%, i 20% per a la predicció del PPE abans de les 37 setmanes i abans de les 34 setmanes.

Les gestants que van tenir un part prematur indicat mèdicament es van excloure de l'anàlisi de la següent manera. Per a la predicció del PPE abans de 37 setmanes es van excloure totes les gestants amb un part prematur indicat abans de 37 setmanes. Per a la predicció de PPE abans de les 34 setmanes, només es van excloure les gestants amb un part prematur indicat abans de les 34 setmanes; i totes les gestants amb un part ≥ 34 setmanes es van mantenir en l'anàlisi, inclosos els casos de part prematur indicat a partir de les 34 setmanes.

Es va aplicar un error tipus 1 bilateral del 5% en les proves estadístiques. Les anàlisis es van realitzar amb el paquet de programari estadístic R versió 3.6.0 i l'SPSS 22.0 (IBM Corp.).

APROVACIÓ ÈTICA

Aquest estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica de l'Institut de Recerca Vall d'Hebron, Barcelona (PR (AMI) 238/2016, el 22 de juliol de 2016) i totes les dones van donar el seu consentiment informat per escrit (Annex 2).

APLICACIÓ WEB

Els models predictius obtinguts es van fer accessibles per Internet mitjançant una aplicació web. Per a la programació de l'aplicació web es va utilitzar el *framework* de Bootstrap i les funcions de càlcul de risc es van escriure amb Javascript.

Resultats

Vuitanta-una de les 1564 dones elegibles es van perdre en el seguiment, 6 van fer una interrupció legal de l'embaràs i 3 van presentar una mort fetal intrauterina. En 20 casos, l'AUC no es va informar i en un cas, no es va poder mesurar. L'anàlisi final va incloure 1453 gestacions úniques (Figura 10).

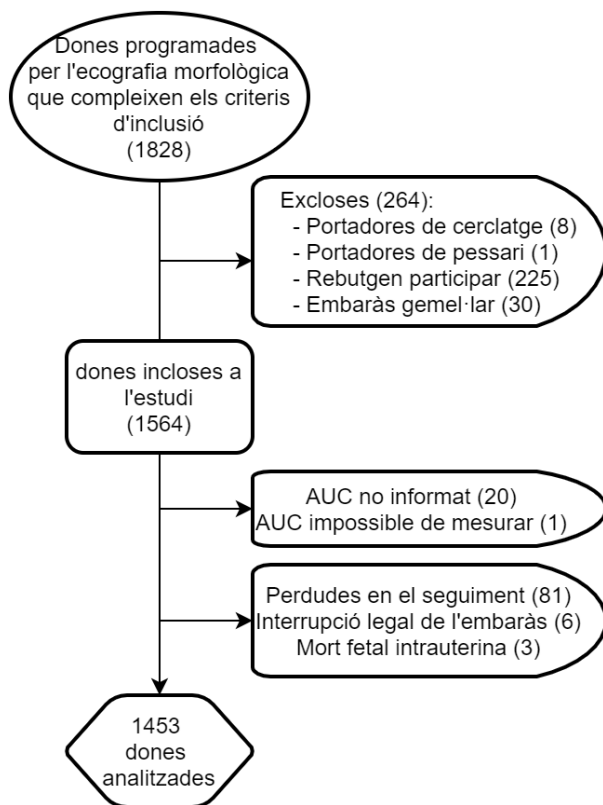


FIGURA 10. Gestants incloses i excloses de l'estudi.

El part prematur abans de les 34 setmanes va tenir lloc en 25 dones (1,7%): 17 (1,2%) van presentar un inici de part espontani i en 8 (0,6%) va ser per indicació mèdica. El part prematur abans de les 37 setmanes es va produir en 95 casos (6,5%), 52 (3,6%) dels quals eren espontanis i 43 (3,0%) indicats mèdicament.

El part a terme (≥ 37 setmanes) es va produir en 1358 dones (93,5%). En el grup de dones que van tenir un part a terme, 15 (1,1%) havien rebut tractament per a reduir el risc de part prematur en algun moment durant el curs del seu embaràs. Algunes dones asimptomàtiques van rebre tractament profilàctic després de detectar un cèrvix curt durant l'ecografia de segon trimestre (taula 5). Aquestes dones asimptomàtiques van ser tractades amb pessari o cerclatge. Cap d'elles va ser tractada amb progesterona.

Les característiques maternes i les mesures ecogràfiques es mostren a la taula 4 i 5 respectivament, i els resultats perinatals a la taula 6.

TAULA 4. Característiques maternes

	Part a terme (≥ 37 sg) (n = 1358)	PPE ≥34 a <37 sg (n =35)	PPE < 34 sg (n = 17)	Valor P^a
Edat, anys	32.5 (28.4-36.2)	33.5 (27.8-39.2)	33.1 (30-37.2)	0.344
IMC, kg/m²	24.2 (21.6-27.9)	24.4 (20.4-27.1)	22.7 (20.3-28.6)	0.767
Fumadora	170 (12.5%)	7 (20.0%)	2 (11.8%)	0.416
Antecedent de PPE	53 (3.9%)	5 (14.3%)	1 (5.9%)	0.01
Antecedent de cesària	168 (12.4%)	4 (11.4%)	0 (0%)	0.298
Tècniques de RPA	67 (4.9%)	4 (11.4%)	1 (5.9%)	0.203
Antecedent de conització	12 (0.9%)	1 (2.9%)	0 (0%)	0.446

Les variables categòriques s'informen com a percentatge (valor absolut) i les variables contínues com a mediana (amplitud interquartílica).

^aLes variables contínues es van comparar amb la prova de Kruskal-Wallis. Les variables categòriques es van comparar amb la prova de khi quadrat.

IMC, Índex de massa corporal; PPE, Part prematur espontani; RPA, Reproducció assistida; sg, setmanes de gestació.

TAULA 5. Característiques ecogràfiques i tractament profilàctic

	Part a terme (≥ 37 sg) (n = 1358)	PPE ≥34 a <37 sg (n =35)	PPE < 34 sg (n = 17)	valor P^a
EG eco, sg	20.4 (20-20.9)	20.4 (20.1-20.7)	20.7 (20.4-21.4)	0.064
LC, mm	36 (33-40)	35 (32-39)	32 (28-38)	0.011
LC ≤ 25mm	13 (1.0%)	0 (0%)	3 (17.6%)	<0.001
AUC, graus	101 (84-121)	109 (82-123)	113 (101-140)	0.041
AUC > 95°	810 (59.6%)	24 (68.6%)	14 (82.4%)	0.097
AUC > 105°	606 (44.6%)	21 (60%)	12 (70.6%)	0.021
Tractament profilàctic després de detectar un cèrvix curt:				
Pessari	10 (0.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0.825
Cerclatge	0 (0%)	0 (0%)	2 (11.8%)	<0.001

Les variables categòriques s'informen com a percentatge (valor absolut) i les variables contínues com a mediana (amplitud interquartílica).

^aLes variables contínues es van comparar amb la prova de Kruskal-Wallis. Les variables categòriques es van comparar amb la prova de khi quadrat.

AUC, Angle uterocervical; EG eco, Edat gestacional el dia de l'ecografia; LC, Longitud cervical; PPE, Part prematur espontani; sg, setmanes de gestació

TAULA 6. Resultats perinatals

	Part a terme (≥ 37 sg) (n = 1358)	PPE ≥34 a <37 sg (n =35)	PPE < 34 sg (n = 17)	Valor Pa
EG part, sg	39.6 (38.7-40.4)	36.4 (35.4-36.7)	29.1 (25.5-32.7)	<0.001
Pes al néixer, g	3315 (3015-3610)	2820 (2456-3103)	1720 (1040-2075)	<0.001
Part per cesària	324 (23.9%)	2 (5.7%)	4 (23.5%)	0.043
Sexe fetal femení	659 (48.5%)	13 (37.1%)	7 (41.2%)	0.346

Les variables categòriques s'informen com a percentatge (valor absolut) i les variables contínues com a mediana (amplitud interquartílica).

*Les variables contínues es van comparar amb la prova de Kruskal-Wallis. Les variables categòriques es van comparar amb la prova de khi quadrat.

EG part, Edat gestacional el dia del part; PPE, Part prematur espontani; sg, setmanes de gestació.

La mediana de l'AUC en el segon trimestre va ser de 113° (amplitud interquartílica, AIQ 101-139.7) en les gestants que van tenir un PPE <34 setmanes, i 101.3° (AIQ 84-121) en les que van tenir un part ≥34 setmanes. La mediana de la LC va ser de 32 mm (AIQ 28-38) en els parts prematurs espontanis <34

setmanes i 36 mm (AIQ 33-40) en el grup que va donar a llum ≥ 34 setmanes ($P = 0.009$).

La mediana de l'AUC va ser de 111° (AIQ 85.6-132) en els parts prematurs espontanis < 37 setmanes i 101° (AIQ 84-121.3) en els parts ≥ 37 setmanes ($P = 0.038$). La mediana de la LC va ser de 34 mm (AIQ 31.3-38) en parts prematurs espontanis abans de les 37 setmanes i 36 mm (AIQ 33-40) en el grup que va donar a llum ≥ 37 setmanes ($P = 0.007$).

Es va trobar una associació entre l'AUC i el PPE. Per predir el PPE abans de les 34 setmanes, l'àrea sota la corba per a l'AUC va ser de 0,67 (95% IC 0,54-0,79) i 0,58 (95% IC 0,50-0,67) per a la predicció del PPE abans de les 37 setmanes.

L'àrea sota la corba per a la LC va ser de 0,69 (95% IC 0,54-0,83) per predir el PPE abans de les 34 setmanes i 0,61 (95% IC 0,53-0,69) per predir PPE abans de les 37 setmanes.

Es van estudiar models predictius combinats. El millor model per predir el PPE abans de les 34 setmanes el va proporcionar una combinació de l'AUC i la LC (àrea sota la corba 0,72; 95% CI 0,58-0,86):

$$\text{Probabilitat} = \frac{\text{Odds}}{(\text{Odds}+1)} \quad \text{Odds} = \exp(y)$$

$$y = -0.67541 + [0.02037 \times \text{AUC}] - [0.17450 \times \text{LC}]$$

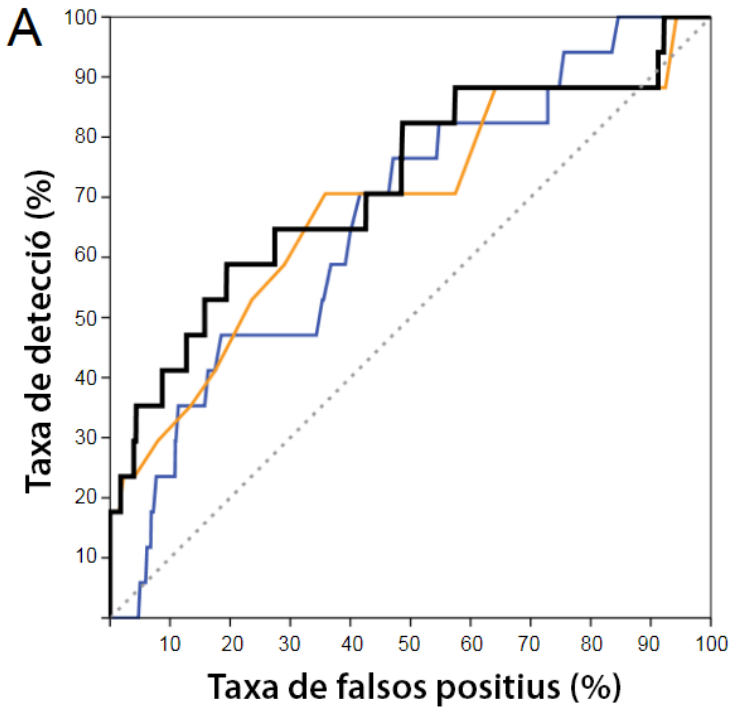


FIGURA 11. Corba ROC. Predicció del PPE abans de les 34 setmanes. Línia negra: model combinat. Línia blava: angle uterocervical. Línia taronja: longitud cervical

El millor model per predir el PPE abans de les 37 setmanes el va proporcionar la combinació de l'AUC, la LC i l'antecedent de PPE previ (àrea sota la corba 0,64; IC del 95%, 0,55-0,72):

$$y = -1.25125 + [0.01013 \times AUC] - [0.08877 \times LC] \\ + [1.08153 \text{ (si PPE previ)}]$$

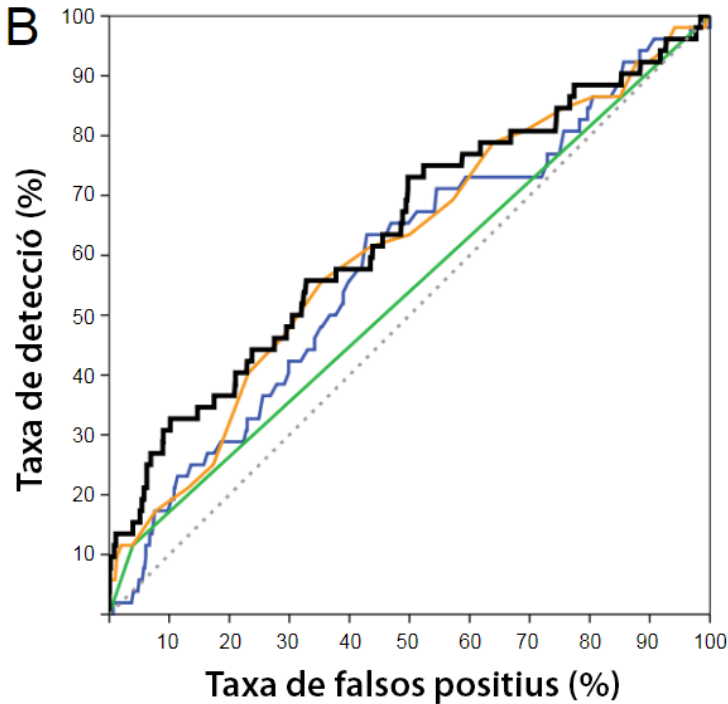


FIGURA 12. Corba ROC. Predicció del PPE abans de les 37 setmanes. Línia negra: model combinat. Línia blava: angle uterocervical. Línia taronja: longitud cervical. Línia verda: antecedent de PPE.

Les diferències trobades entre les àrees sota la corba de l'AUC, la LC i els models combinats no van ser estadísticament significatives. Les corbes ROC per a l'AUC, la LC, els antecedents de PPE i els models predictius combinats es mostren a les Figures 11 i 12. Les taxes de detecció de PPE en diferents taxes fixes de falsos positius es donen a les taules 7 i 8.

TAULA 7. Taxa de detecció del PPE abans de les 34 setmanes d'acord a diferents taxes fixes de falsos positius.

	Falsos positius 5%	Falsos positius 10%	Falsos positius 20%
AUC	5.9%	23.5%	47.1%
LC	25%	32%	46%
Model 34sg (AUC + LC)	35.3%	41.2%	58.8%

TAULA 8. Taxa de detecció del PPE abans de les 37 setmanes d'acord a diferents taxes fixes de falsos positius.

	Falsos positius 5%	Falsos positius 10%	Falsos positius 20%
AUC	5.8%	18.0%	28.8%
LC	13%	19%	32%
PPE previ	12.5%	17%	26%
Model 37sg (AUC + LC + PPE previ)	15.4%	30.8%	36.5%

Es va crear una calculadora en línia per facilitar la consulta dels models de predicció (<https://www.medfetal.org/ca/calculadores-recerca/>). El *front end* de l'aplicació es mostra a la pàgina 62, i el codi principal del *back end*, a la pàgina 63.

Les taules 9 i 10 mostren una comparativa del rendiment de les diferents mesures i punts de tall per a la predicció del PPE abans de les 34 i 37 setmanes, respectivament.

TAULA 9. Comparativa del rendiment de les diferents mesures i punts de tall per a la predicció del PPE abans de les 34 setmanes.

	Taxa de detecció	Falsos positius	VPP	VPN	RV+	RV-
UCA > 138°	23.5%	10%	2.8%	99%	2.35	0.85
UCA > 105°	70.6%	45%	1.8%	99.4%	1.57	0.54
UCA > 95°	82.4%	59.9%	1.6%	99.5%	1.38	0.44
CL ≤ 25mm	17.7%	1%	17.7%	99%	17.7	0.83
CL < 30mm	29.4%	7.9%	4.3%	99.1%	3.72	0.77
Model (UCA + CL)	41.2%	10%	4.7%	99.2%	4.12	0.65

RV-, raó de versemblança negativa; RV+, raó de versemblança positiva; VPN, valor predictiu negatiu; VPP, valor predictiu positiu.

TAULA 10. Comparativa del rendiment de les diferents mesures i punts de tall per a la predicció del PPE abans de les 37 setmanes.

	Taxa de detecció	Falsos positius	VPP	VPN	RV+	RV-
UCA > 138°	18%	10%	6.4%	96.6%	1.8	0.91
UCA > 105°	63.5%	44.6%	5.2%	97.5%	1.42	0.66
UCA > 95°	73.1%	59.6%	4.5%	97.5%	1.23	0.67
CL ≤ 25mm	5.8%	1%	18.8%	96.5%	5.8	0.95
CL < 30mm	17.3%	7.7%	8%	96.7%	2.25	0.90
Model (UCA + CL + PPE previ)	30.8%	10%	10.6%	97.1%	3.08	0.77

RV-, raó de versemblança negativa; RV+, raó de versemblança positiva; VPN, valor predictiu negatiu; VPP, valor predictiu positiu.

Es va fer una anàlisi secundària exclouent totes les dones amb un coll uterí curt ≤ 25 mm. Per predir el PPE < 34 setmanes, l'àrea sota la corba de l'AUC va ser de 0,63 (IC del 95%: 0,49-0,77); i 0,57 (IC del 95%: 0,49-0,65) per predir el PPE < 37 setmanes. El model de predicció combinat de PPE < 34 setmanes tenia una àrea sota la corba de 0,67 (IC del 95% 0,51-0,82) i el model de predicció de PPE < 37 setmanes tenia una àrea sota la corba de 0,62 (IC del 95% 0,53-0,70).

Es van trobar correlacions entre l'AUC i determinades característiques maternes. Un AUC més obert es correlaciona amb una LC més llarga (correlació Spearman 0,10; $P < 0,001$), Figura 13. Les dones nul·líparas tenen un AUC més tancat (97°) en comparació amb les dones que ja han tingut un fill (106° ; $P < 0,001$). Les dones amb obesitat (índex de massa corporal ≥ 30 kg/m²) tenen un AUC més obert (110°) en comparació amb les que no tenen obesitat ($100,7^\circ$; $P < 0,001$), Figura 14. Les dones amb antecedents de cesària tenen un AUC més obert ($113,5^\circ$) en comparació amb les que no tenen aquest antecedent (100° ; $P < 0,001$), Figura 15.

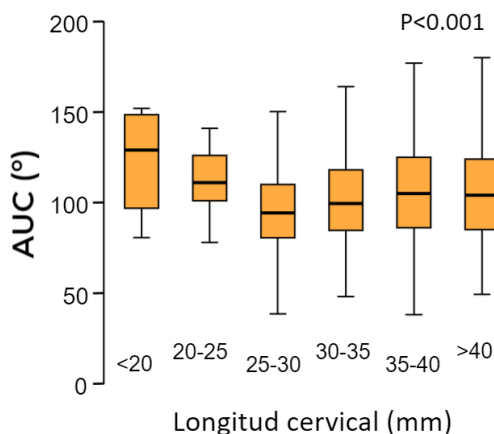


FIGURA 13. Relació entre l'AUC i la longitud cervical. En les gestants amb un cervix normal hi ha una correlació positiva entre LC i AUC. No obstant, en les gestants amb un cervix curt, s'observa el contrari.

Els efectes d'aquestes covariables es van avaluar en l'anàlisi de regressió logística multivariant; no obstant això, no van proporcionar una contribució significativa a la predicció del PPE.

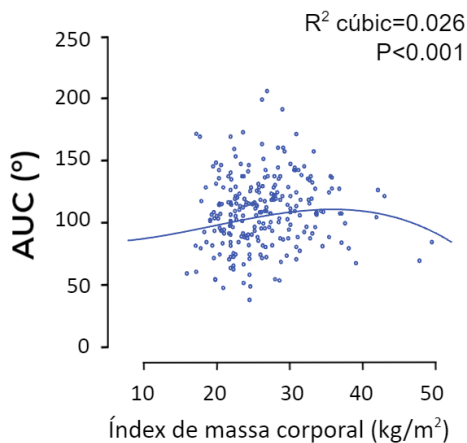


FIGURA 14. Relació entre l'AUC i l'índex de massa corporal.

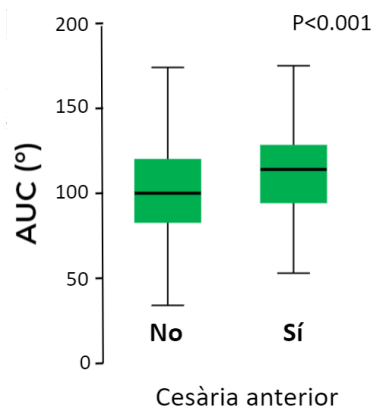


FIGURA 15. Relació entre l'AUC i l'antecedent de cesària.

La mesura de l'AUC es va realitzar amb poques dificultats; només en un cas no es va poder mesurar a causa d'un gran fibroma cervical. La distribució de la variable de l'AUC va ser la mateixa entre les diferents investigadores (Kruskal-Wallis, $P = .567$).

Aplicació web

← → ↻ medfetal.org/ca/calculadores-recerca/ ☆

Spontaneous preterm birth prediction

Spontaneous preterm birth prediction

Uterocervical angle:

Cervical length:

Prior spontaneous preterm birth: Yes No

	False positive rate: 5%	False positive rate: 10%
Risk of sPTB under 34 weeks:	High risk	High risk
Risk of sPTB under 37 weeks:	Low risk	High risk

References

1. Farràs Llobet, A. et al. Prospective evaluation of the uterocervical angle as a predictor of spontaneous preterm birth. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 99, 1511–1518 (2020).

This is a research-only calculator. This tool is not validated for clinical practice. None of the parties involved in the development of this software will be responsible of the consequences of possible errors and / or malfunctions of it; nor of the consequences derived from its use. Every result must be verified by a trained healthcare professional.

Research Calculators, 2019-2021. Dr. Alba Farràs Llobet.
Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus.

```

function calcRisc() {
    var logitp34 = 0;
    var odds34 = 0;
    var p34 = 0;
    var logitp37 = 0;
    var odds37 = 0;
    var p37 = 0;
    var preterm = 0;

    if (document.getElementById('yes').checked) {
        preterm = 1;
    } else {
        preterm = 0;
    }

    logitp34 = ((document.getElementById('uca').value) *
        (0.020369)) - ((document.getElementById('cl').value) *
        (0.17449974)) - 0.67541039;
    odds34 = Math.pow(Math.E, logitp34);
    p34 = odds34 / (odds34 + 1);
    if (p34 > 0.0236123) {
        document.getElementById('risc34').value = "High risk";
    } else {
        document.getElementById('risc34').value = "Low risk";
    }
    if (p34 > 0.0314604) {
        document.getElementById('risc34-5').value = "High risk";
    } else {
        document.getElementById('risc34-5').value = "Low risk";
    }
    logitp37 = ((document.getElementById('uca').value) *
        (0.01013293)) - ((document.getElementById('cl').value) *
        (0.08876596)) + ((preterm) * (1.08152824)) - 1.25124981;
    odds37 = Math.pow(Math.E, logitp37);
    p37 = odds37 / (odds37 + 1);
    if (p37 > 0.05834) {
        document.getElementById('risc37').value = "High risk";
    } else {
        document.getElementById('risc37').value = "Low risk";
    }
    if (p37 > 0.0736353) {
        document.getElementById('risc37-5').value = "High risk";
    } else {
        document.getElementById('risc37-5').value = "Low risk";
    }
}

```

A person with long, wavy hair, wearing a dark jacket and a brown sweater, is seen from behind, holding a large map. They are standing on a paved road that stretches into the distance. In the background, there are misty, forested mountains under a grey, overcast sky. The entire scene is overlaid with a semi-transparent white rectangle containing text.

SCIENCE
progresses
BEST WHEN
observations
FORCE TO ALTER OUR
preconceptions

Vera Rubin

Estudi 3

Durant la realització de l'Estudi 2 vam realitzar moltes observacions de cèrvix i vam adquirir una gran experiència en la mesura de l'AUC. A la nostra pràctica clínica, de rutina fem l'ecografia transvaginal per a valorar el cèrvix al principi de l'exploració, però en algunes ocasions també repetim l'ecografia al final de l'exploració per a revalorar la LC i la inserció de la placenta si la primera ecografia ha generat dubtes. En aquestes situacions, cridava l'atenció que en determinades pacients l'AUC presentava diferències molt marcades entre la primera i la segona exploració. Per què?

La nostra hipòtesi era que les contraccions del segment uterí modificaven l'AUC, però no teníem dades objectives per a demostrar-ho. Per aquest motiu vam plantejar l'Estudi 3.

Objectius

L'objectiu d'aquest estudi era avaluar l'efecte de les contraccions del segment uterí inferior sobre l'AUC i la LC.

Mètodes

DISSENY DE L'ESTUDI

Es tractava d'un estudi prospectiu, observacional i d'una sola cohort. La població de l'estudi va incloure gestants que estaven programades per a la ecografia rutinària del segon trimestre a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, entre octubre i desembre de 2020.

Criteris d'inclusió:

- Edat materna igual o major de 18 anys.
- Cita per a ecografia morfològica al nostre centre
- Edat gestacional entre 19,0 i 22,6 setmanes

Criteris d'exclusió:

- Portadora de cerclatge o pessari cervical.
- Gestació de bessons o múltiple.

L'AUC i la LC es van mesurar en dos moments diferents dins de la mateixa visita. Es va demanar a les dones que buidessin la bufeta abans de l'ecografia. Durant l'exploració, les gestants

estaven estirades en una posició de Fowler baixa i se'ls va col·locar un petit coixí sota les natges per elevar la pelvis. Per realitzar les mesures es va utilitzar una sonda transvaginal.

Es va obtenir una visió sagital del cèrvix sense exercir pressió amb el transductor per identificar els orificis cervicals intern i extern i el canal endocervical. A continuació, es va mesurar la LC, com una línia recta, entre l'orifici cervical extern i l'orifici cervical intern. Es va tenir cura d'evitar incloure l'istme a la mesura de la LC.⁸¹ Posteriorment, es va delimitar l'AUC de la següent manera: en primer lloc, es va traçar una línia recta entre l'orifici cervical extern i l'orifici cervical intern, aquesta vegada incloent l'istme i, en segon lloc, es va traçar una altra línia, de 3 cm de longitud, paral·lela a la part més baixa de la paret uterina anterior (Figures 16, 17, 18).

Després de realitzar la primera ecografia transvaginal, es va posar en marxa un compte enrere virtual de 20 minuts de durada. Durant aquest interval de temps, es va realitzar l'exploració morfològica rutinària del fetus mitjançant ecografia transabdominal. Les dones van estirar les cames, però el seu cos es va mantenir en la mateixa posició i no es va retirar el coixí. Una vegada el compte enrere va haver arribat a zero, es va repetir l'exploració ecogràfica transvaginal. Les dues exploracions vaginals van ser realitzades per la mateixa obstetra.

Durant les exploracions també es va valorar la placenta, com és habitual a la nostra pràctica clínica. Es va mesurar la distància entre l'orifici cervical intern (incloent l'istme) i la placenta, si era visible. Quan aquesta distància era inferior a 20 mm, se sospitava placenta baixa. Quan la imatge era compatible amb placenta baixa o placenta prèvia en les dues ecografies, s'establia el diagnòstic i es programava a la pacient per a una ecografia transvaginal de seguiment en el tercer trimestre. Si només una de les imatges era compatible amb una placenta baixa, es descartava el diagnòstic i aquesta imatge es considerava un fals positiu o una *pseudo* placenta baixa.

Les mesures van ser realitzades per quatre obstetres ecografistes molt experimentades en ecografia de cèrvix. L'adquisició



Ecografia 1

Mesura de l'AUC i la LC mitjançant ecografia transvaginal.



20 minuts

Temps d'espera mínim de 20 minuts, durant el qual es realitza l'ecografia abdominal per a valoració morfològica fetal.



Ecografia 2

Mesura de l'AUC i la LC mitjançant ecografia transvaginal.

d'imatges es va realitzar amb quatre ecògrafs diferents: un GE Voluson S10 Expert, un Samsung Medison HS70, un Siemens Sonoline Antares i un Siemens Acuson Antares Premium Edition. Les imatges es van recollir digitalment en una base de dades de GE ViewPoint. També s'hi van registrar dades de la història materna i de l'embaràs.

Les obstetres eren cegues al valor numèric de l'AUC, però no al valor de la LC. El valor numèric de l'AUC es va obtenir posteriorment mitjançant el programari GE Viewpoint, mesurant l'angle d'intersecció de les dues línies traçades durant l'ecografia. En aquell moment també es va mesurar el gruix del segment uterí inferior (SUI), com a marcador indirecte de contracció miometrial. La mesura es va realitzar a la part més prima del miometri (la part hipoecogènica excloent la paret de la bufeta)¹⁰⁷ dins de la zona delimitada per la línia de 3 cm que s'havia traçat paral·lela a la part més baixa de la paret uterina anterior.

Els canvis de gruix del SUI es van utilitzar per a valorar de manera objectiva les contraccions del SUI. Aquest plantejament es basa en estudis previs que han demostrat que és possible estimar l'activitat muscular mesurant els canvis en el gruix muscular al llarg del temps.^{108,109}

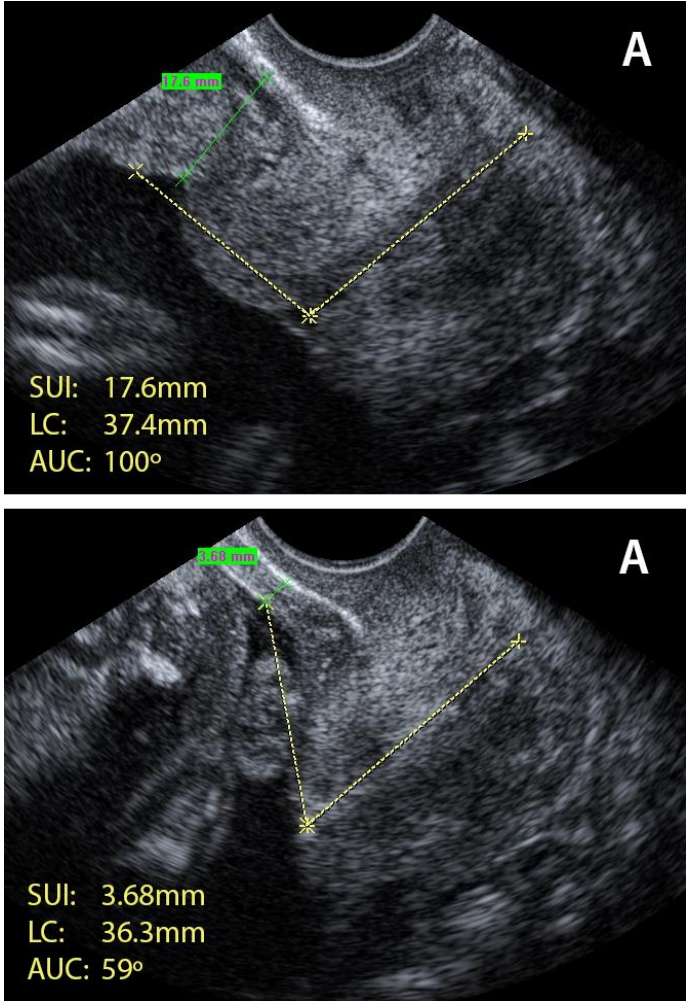


FIGURA 16. Parells de mesures en els qual s'observa una contracció significativa del SUI.

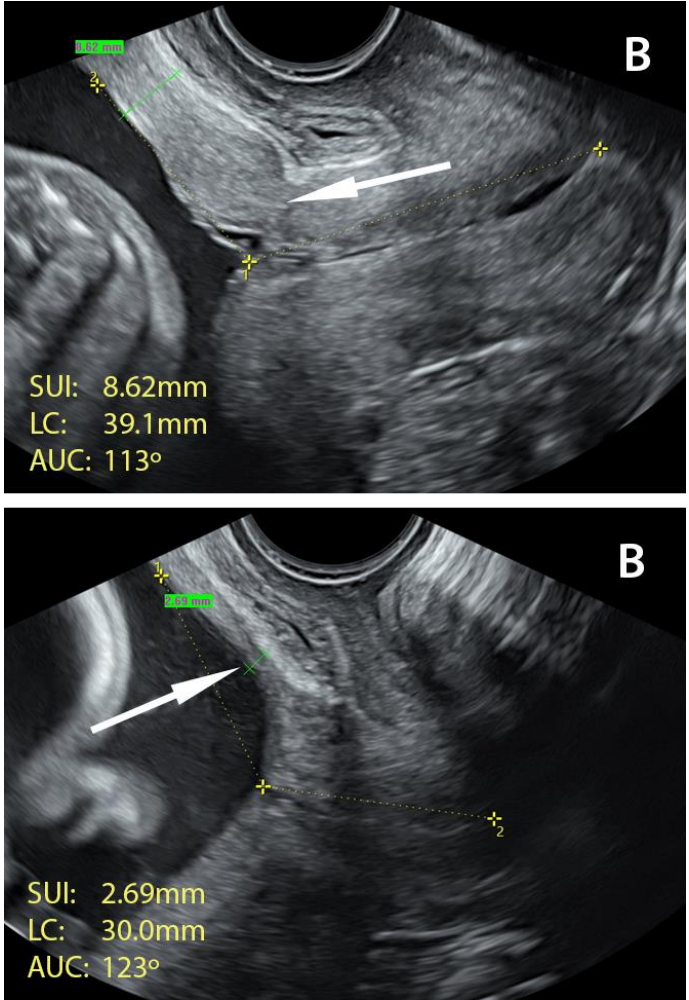


FIGURA 17. SUI contret i relaxat en una gestant amb una cesària prèvia. Les fletxes apunten a la cicatriu de la cesària.

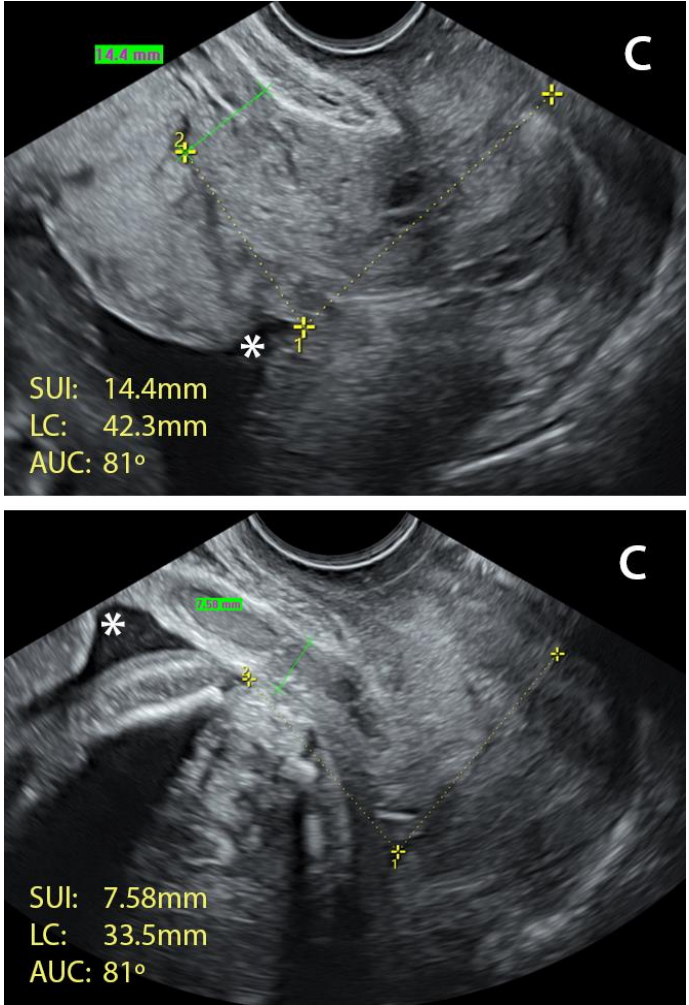


FIGURA 18. SUI contret i relaxat en una gestant amb una *pseudo* placenta baixa (C). Els asteriscs mostren el límit més baix de la placenta.

ANÀLISIS ESTADÍSTIQUES

La prova de Kolmogorov-Smirnov es va utilitzar per avaluar si les variables contínues tenien una distribució normal o no. Els resultats es van descriure com a mediana i amplitud interquartílica per a les variables contínues i en freqüències absolutes i relatives per a les variables categòriques.

Per a les comparacions entre el primer i el segon conjunt de mesures, les dades contínues es van comparar amb la prova de Wilcoxon de mostres aparellades i les dades categòriques amb la prova de McNemar. La diferència entre la primera i la segona mesura de SUI, LC i AUC es va calcular com la segona mesura menys la primera mesura. La correlació entre els canvis de gruix del SUI i l'edat gestacional a l'ecografia es va analitzar mitjançant el coeficient de correlació de Spearman. Es va realitzar una anàlisi de regressió lineal i curvilínia per investigar l'associació potencial entre canvis de gruix del SUI i els canvis de LC i AUC.

Es va aplicar un error bilateral de tipus I del 5% a totes les proves estadístiques. Totes les anàlisis estadístiques es van realitzar mitjançant el programari SPSS 23.0 (IBM Corporation).

APROVACIÓ ÈTICA

Aquest estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, l'11 de

desembre de 2020, com a una addenda del projecte PR (AMI) 238/2016, aprovat el 22 de juliol de 2016. Totes les gestants van donar el seu consentiment informat per escrit (Annex 2).

Resultats

Es van realitzar dos conjunts de mesures en 102 gestacions úniques amb un interval mitjà de 24 minuts (amplitud interquartílica: 23-25) entre ambdós conjunts de mesures.

Cada conjunt de mesures es va classificar de nou segons el gruix del SUI. A cada pacient se li van prendre un conjunt de mesures quan el SUI estava més contret, *SUI gruixut* i un conjunt de mesures quan el SUI estava més relaxat, *SUI prim* (Taula 12).

TAULA 11. Comparació entre la primera i la segona ecografies.

	Primera ecografia (n = 102)	Segona ecografia (n = 102)	valor Pa	Diferència aparellada ^b
Gruix del SUI, mm	4.90 (4.12 - 7.75)	4.87 (4.04 - 6.50)	0.030	-0.23 (-2.19 a +0.75)
Gruix del SUI ≥10mm	16% (16)	6% (6)	0.031	
AUC, graus	99 (85 - 121)	108 (90 - 122)	0.118	+0.5 (-8.3 a +16.0)
LC, mm	34.9 (31.2 - 38.7)	35.2 (32.0 - 39.7)	0.028	+1.0 (-1.6 a +3.6)
LC incloent l'istme, mm	35.4 (31.4 - 41.9)	36.5 (32.5 - 41.3)	0.941	+0.1 (-3.1 a +2.9)
Imatge de placenta prèvia o baixa	8.8% (9)	8.8% (9)	1	
<i>Pseudo</i>^c placenta baixa	3.9% (4)	3.9% (4)	1	

Les variables categòriques s'informen com a percentatge (valor absolut) i les variables contínues com a mediana (amplitud interquartílica).

^aLes variables contínues es van comparar amb la prova de Wilcoxon. Les variables categòriques es van comparar amb la prova de McNemar.

^bDistribució de les diferències aparellades de la primera a la segona ecografia.

^cLa imatge compatible amb placenta prèvia o baixa només s'objectivava en una de les dues ecografies.

LC, longitud cervical; SUI, segment uterí inferior; AUC, angle uterocervical

TAULA 12. Comparació entre les mesures realitzades quan el SUI era més gruixut i les mesures realitzades quan el SUI era més prim.

	SUI gruixut (n = 101)	SUI prim (n = 101)	valor P^a
Gruix del SUI, mm	5.82 (4.46-8.62)	4.44 (3.71-5.64)	<0.001
Gruix del SUI ≥ 10mm	20% (20)	2% (2)	<0.001
AUC, graus	102 (90-124)	103 (88-121)	0.771
LC, mm	35.3 (31.7-39.6)	34.6 (30.9-38.6)	0.163
LC incloent l'istme, mm	37.5 (32.3-43.1)	35.1 (31.3-39.4)	0.002
Imatge de placenta prèvia o baixa	12.7% (13)	4.9% (5)	0.008
<i>Pseudo</i>^b placenta baixa	7.8% (8)	0% (0)	0.008

Les variables categòriques s'informen com a percentatge (valor absolut) i les variables contínues com a mediana (amplitud interquartílica).

^aLes variables contínues es van comparar amb la prova de Wilcoxon. Les variables categòriques es van comparar amb la prova de McNemar.

^bLa imatge compatible amb placenta prèvia o baixa només s'objectivava en una de les dues ecografies.

LC, longitud cervical; SUI, segment uteri inferior; AUC, angle uterocervical

GRUIX DEL SEGMENT UTERÍ INFERIOR

La mediana del SUI va ser més gruixuda en la primera ecografia i el gruix del SUI va ser superior a 10 mm en el 16% de les dones en la primera ecografia (Taula 11). En el 94% d'aquests casos es va observar una reducció del gruix del SUI en la segona ecografia. La distribució dels canvis de gruix del SUI va ser esbiaixada i es va observar que la majoria de les gestants presentaven una reducció del gruix del SUI de la primera a la segona ecografia (Figura 19).

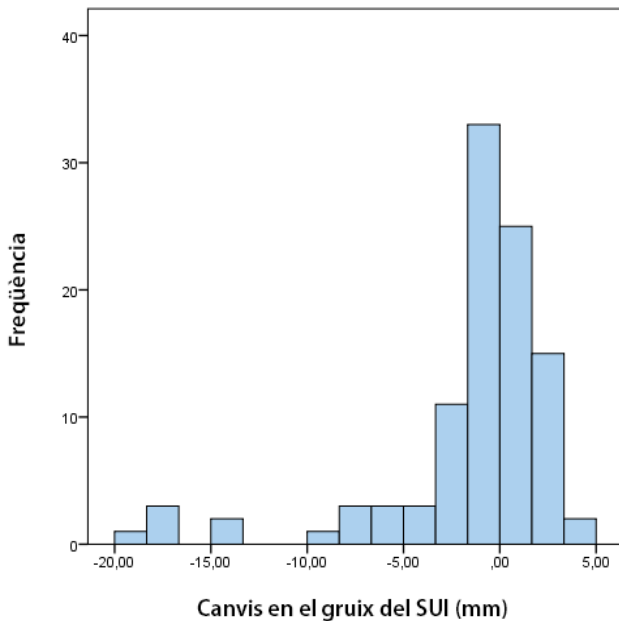


FIGURA 19. Histograma de freqüències dels canvis en el gruix del segment uterí inferior (SUI).

Es va observar una relació inversa entre el gruix mitjà del SUI i l'edat gestacional a l'ecografia (coeficient de correlació de Spearman $-0,221$; $P = 0,025$). La diferència absoluta entre ambdues mesures de gruix del SUI va disminuir amb l'edat gestacional (coeficient de correlació de Spearman $-0,207$; $P = 0,036$).

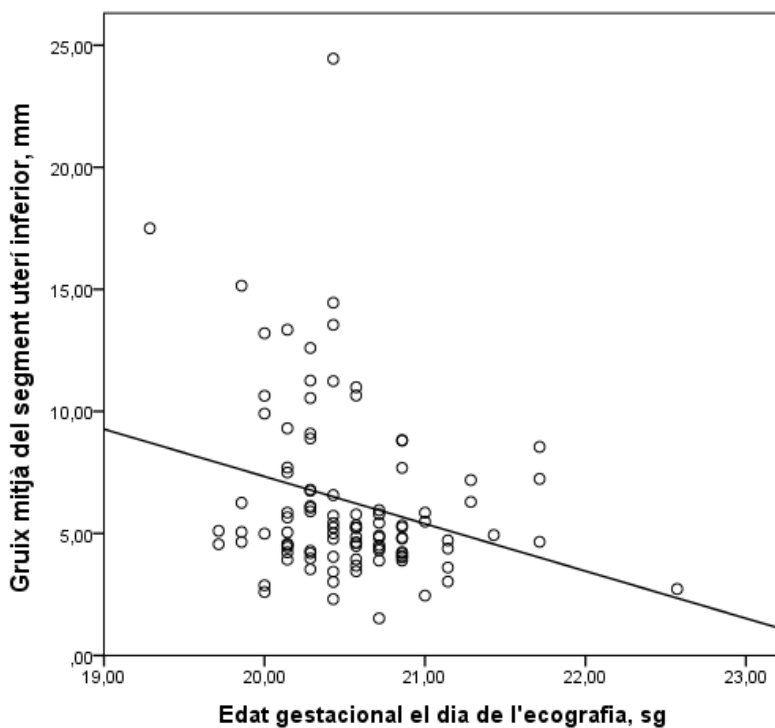


FIGURA 20. Correlació entre el gruix mitjà del segment uterí inferior (SUI) i l'edat gestacional el dia de l'ecografia.

LONGITUD CERVICAL

La mediana de la LC va ser més curta en la primera ecografia (Taula 11). No es van trobar diferències en la LC verdadera (excloent l'istme) en comparar les mesures preses quan el SUI era més gruixut amb les mesures preses quan el SUI era més prim (Taula 12). La mediana de la LC incloent l'istme no va ser diferent al comparar ambdues ecografies (Taula 11). No obstant això, en les mesures preses quan el SUI era més gruixut, la LC incloent l'istme era més llarga en comparació amb quan el SUI era més prim (Taula 12).

Es va realitzar una regressió lineal simple per investigar com els canvis en el gruix del SUI poden afectar la LC quan s'inclou l'istme a la mesura. El predictor va ser la diferència entre ambdues mesures de gruix del SUI i el resultat va ser la diferència entre ambdues mesures de LC, incloent l'istme ($R^2 = 0,358$; $\beta = 0,909$; $SE = 0,122$; $P < 0,001$). Per cada augment d'un mil·límetre de gruix del SUI, la LC (incloent l'istme) va augmentar 0,909 mm (Figura 21).

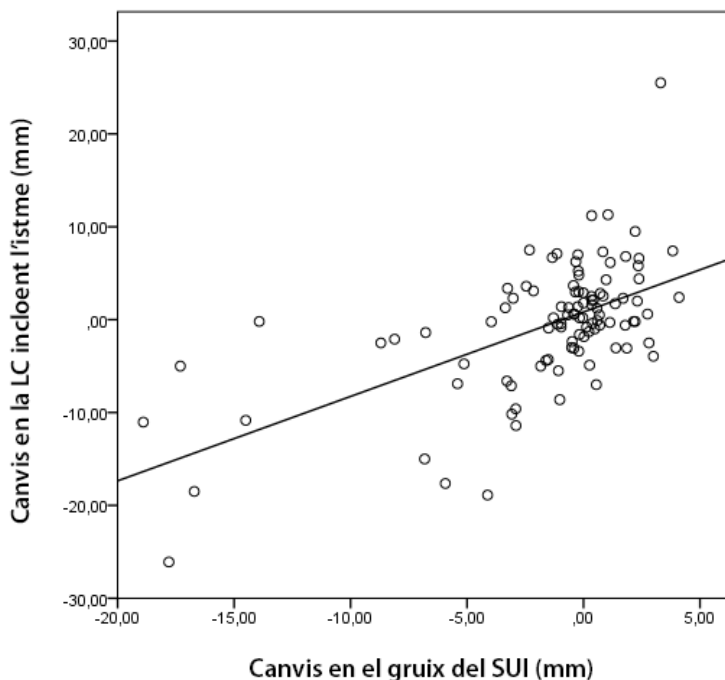


FIGURA 21. Correlació entre els canvis en la longitud cervical (LC), inclòs l'istme, i els canvis en el gruix del segment uterí inferior (SUI).

Es va realitzar una regressió quadràtica per investigar com els canvis en el gruix del SUI poden afectar la LC verdadera. El predictor va ser la diferència entre les dues mesures de gruix del SUI i el resultat va ser la diferència entre ambdues mesures de LC, excloent l'istme ($R^2 = 0,077$; $\beta_1 = 0,575$, $\beta_2 = 0,038$; $P = 0,018$) (Figura 22). En general, un augment del gruix del SUI estava associat a un augment de la LC. No obstant això, en casos

extremes, quan el gruix del SUI disminuïa més de 8 mm, s'observava el contrari.

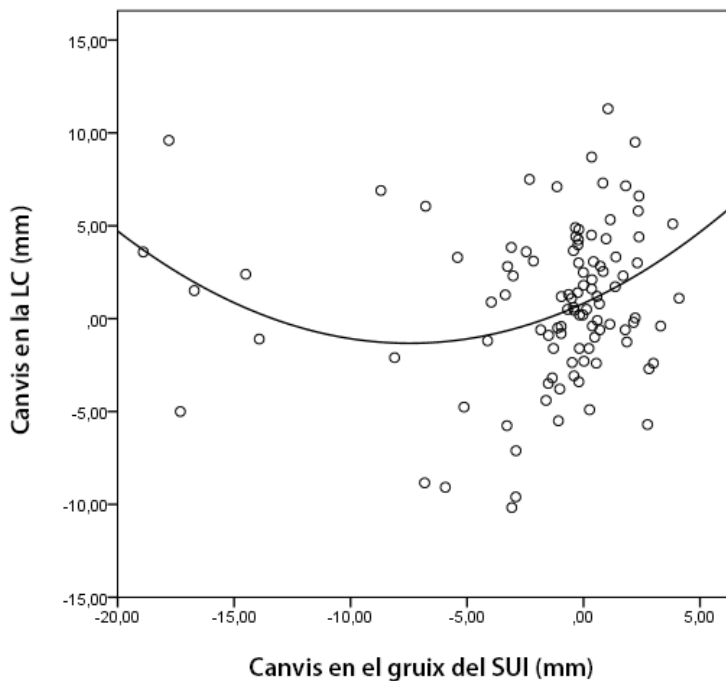


FIGURA 22. Regressió quadràtica entre els canvis en la longitud cervical (LC) i els canvis en el gruix del segment uterí inferior (SUI).

ANGLE UTEROCERVICAL

No es van trobar diferències significatives entre la primera i la segona mesura de l'AUC. No es van trobar diferències en l'AUC en comparar la mesura presa quan el SUI era més gruixut amb la mesura presa quan el SUI era més prim. Es va realitzar una regressió quadràtica per investigar com els canvis en el gruix del SUI poden afectar l'AUC. El predictor va ser la diferència entre les dues mesures de gruix del SUI i el resultat va ser la diferència entre les dues mesures de l'AUC. Els resultats no van mostrar una associació significativa ($R^2 = 0,043$; $\beta_1 = 2,29$, $\beta_2 = 0,13$; $P = 0,115$), Figura 23.

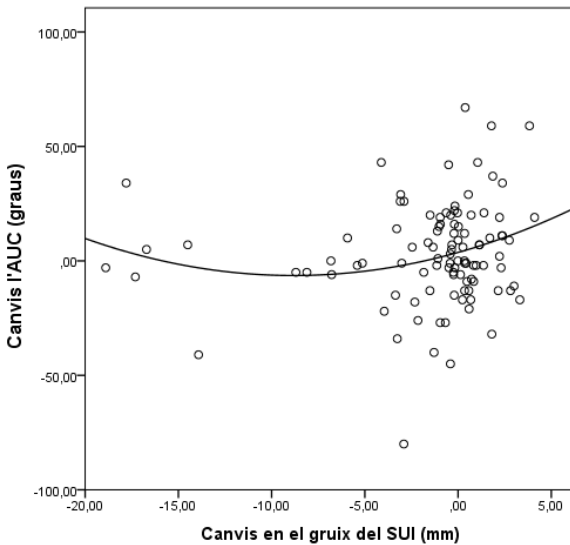


FIGURA 23
Regressió quadràtica (no significativa) entre els canvis en l'angle uterocervical (AUC) i els canvis en el gruix del segment uterí inferior (SUI).

PLACENTA PRÈVIA

En 13 dones es va observar una imatge compatible amb placenta prèvia o placenta baixa. En 8 casos la imatge va ser transitòria i es van considerar un fals positiu. Es va establir el diagnòstic de placenta baixa o placenta prèvia en 5 gestants, en què la imatge compatible amb placenta baixa o prèvia va estar present en les dues ecografies. No obstant això, els cinc diagnòstics es van descartar en exploracions posteriors, excepte en una gestant que va tenir un part previablable a les 22,6 setmanes a causa d'una corioamnionitis. Aquesta gestant tenia una placenta baixa en el moment del part i va donar a llum per via vaginal sense més complicacions.

La proporció de gestants que van presentar una imatge ecogràfica compatible amb placenta prèvia o baixa va ser la mateixa en la primera ecografia que en la segona (Taula 11). Totes les imatges de pseudo placenta baixa es van observar quan el SUI era més gruixut (Taula 12). No obstant això, no es van trobar diferències en el gruix del SUI entre les imatges amb una *pseudo* placenta baixa, 9.81 mm [AIQ 5.06-14.13] i les imatges amb una placenta prèvia o placenta baixa amb un diagnòstic establert, 8.13 mm [AIQ 6.30-12.23] ($P = 0.762$). Sí que hi va haver diferències entre el gruix del SUI de les imatges amb placenta alta, 4.83 [AIQ 3.99 - 6.51] i les imatges compatibles amb placenta prèvia o baixa, sigui un fals positiu o no (Figura 24). Un 75% de les imatges de *pseudo* placenta baixa presenten un gruix del SUI superior a 5 mm.

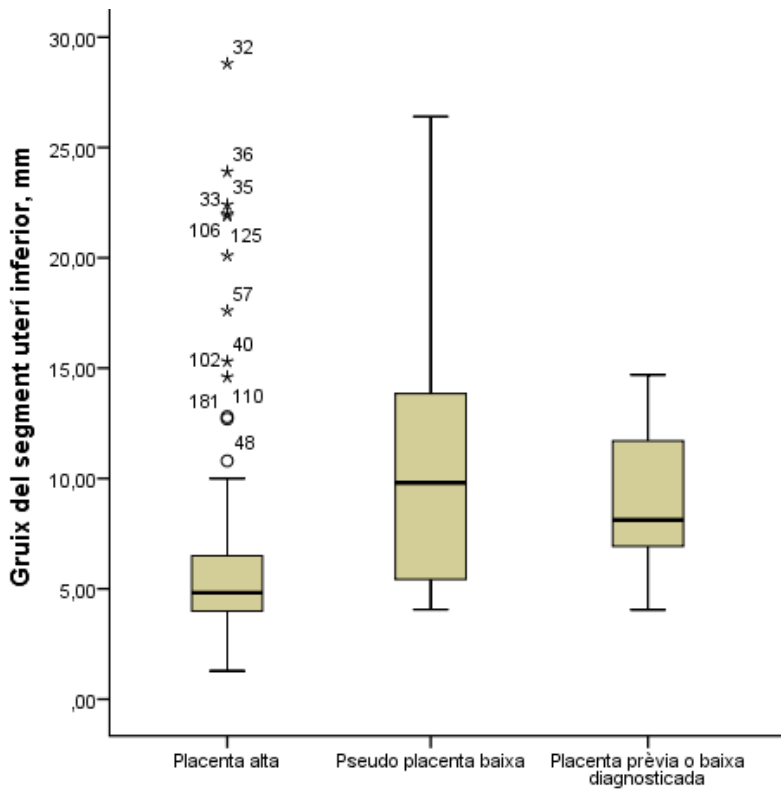


FIGURA 24. Distribució del gruix del SUI segons la localització de la placenta.

El gruix del SUI té capacitat de predir el risc de presentar una imatge compatible amb placenta prèvia o baixa (ja sigui una *falsa imatge* o no), amb una àrea sota la corba de 0.774 (IC 95% 0.655 - 0.893), Figura 25. No obstant, el gruix del SUI no ens ajuda a distingir les imatges de pseudo placenta baixa de les imatges catalogades com a placenta baixa o prèvia *verdadera*.

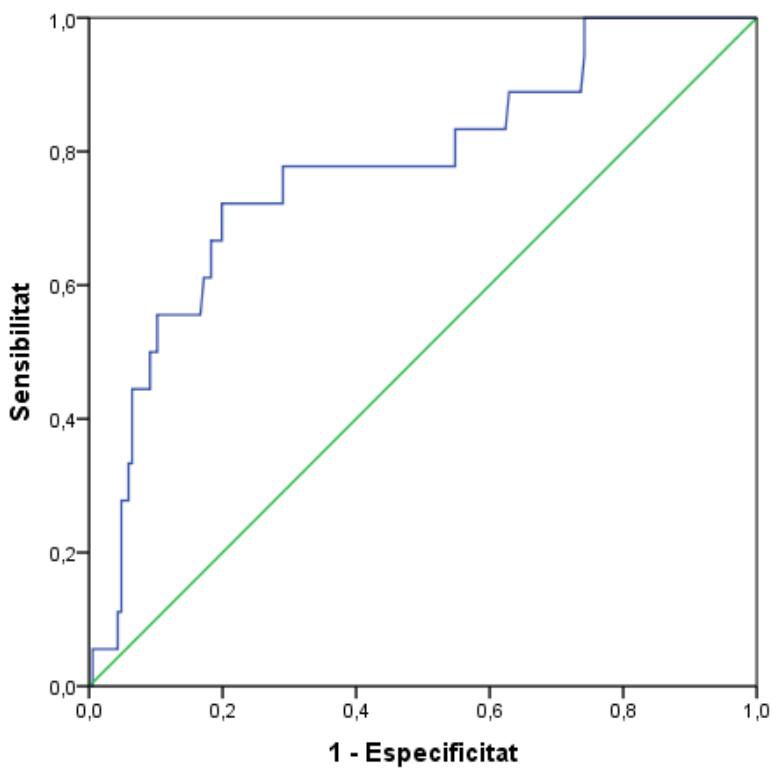


FIGURA 25. Corba ROC. Predicció de risc de presentar una imatge compatible amb placenta baixa (ja sigui una *falsa imatge* o no).

Discussió

Troballes principals

Els resultats de l'**estudi 1** suggereixen que les gestants amb un AUC més obert en el segon trimestre de l'embaràs tenen un major risc de PPE i que la mesura de l'AUC és una tècnica reproducible.

L'**estudi 2** confirma que un AUC més obert està relacionat amb un major risc de part prematur. No obstant, la mesura de l'AUC no va ser millor que la de la LC per a predir el part prematur en la nostra cohort. El millor model per predir el PPE abans de les 34 setmanes el va proporcionar una combinació de l'AUC i LC; i el millor model per predir el PPE abans de les 37 setmanes incloïa l'AUC, la LC i la història de PPE anterior. No obstant això, a nivell clínic ni l'AUC ni els models combinats, representen una millora respecte a la LC per al cribratge universal del PPE.

Els resultats de l'**estudi 3** demostren que les contraccions asimptomàtiques del SUI, detectades com a canvis en el gruix del SUI, s'associen a canvis de LC, especialment quan s'inclou l'istme en la mesura de LC. Aquest estudi també mostra que les contraccions del SUI no modifiquen de manera significativa l'AUC.

Troballes secundàries

L'**estudi 1** proporciona evidències que l'AUC augmenta durant la gestació, del primer al segon trimestre.

L'**estudi 2** confirma que hi ha diverses característiques maternes que influeixen en l'AUC. L'antecedent de cesària i l'índex de massa corporal de la gestant es correlacionen amb un AUC més obert.

En l'**estudi 3** s'ha observat que quan el gruix del SUI és superior a 10mm, la majoria de dones presenten una reducció del gruix del SUI en una segona exploració. També hem obtingut evidències de que la probabilitat de presentar una contracció del SUI es veu afectada per factors externs a l'úter, i que les contraccions del SUI disminueixen amb l'edat gestacional. I també, que les contraccions del SUI poden suposar un *pitfall* el diagnòstic de la placenta prèvia o baixa. Davant la sospita ecogràfica de placenta prèvia o baixa, la repetició de l'ecografia transvaginal passats uns minuts permet descartar el diagnòstic en la majoria de casos.

Comparativa amb altres estudis

ANGLE UTEROCERVICAL I PART PREMATUR

Els primers estudis que van estudiar la mesura de l'AUC com a predictor del PPE van ser retrospectius. Sochacki-Wojcicka *et al.*⁹⁵ va realitzar un estudi de casos i controls on va mesurar l'AUC a 1r i 2n trimestre d'embaràs en 30 prematurs i 190 parts a terme, i va estimar que l'AUC en segon trimestre tenia una taxa de detecció de PPE <34 setmanes del 66,7% amb una taxa de falsos positius del 10%.

Dziadosz *et al.*¹⁰² va mesurar l'AUC en una cohort retrospectiva de 972 gestants on el punt de tall de AUC >105° detectava el 81% dels PPE <34 setmanes amb una taxa falsos positius del 35%.

Sepúlveda-Martínez *et al.*¹⁰³ va realitzar un estudi de casos (93) i controls (225) i va trobar un model que, combinant característiques maternes, LC i AUC va ser capaç de detectar el PPE <34 setmanes en 37,6% dels casos amb una taxa de falsos positius del 10%.

Els resultats del nostre estudi 1 no són tan optimistes com els de Dziadosz i Sochacki-Wojcicka, ja que no vam trobar diferències tan marcades entre casos i controls. Cal tenir en compte que el punt de tall (AUC > 105°) proposat per Dziadosz *et al.* no hauria estat útil a la nostra mostra perquè només hauria detectat el

48,4% de les pacients que van tenir un part prematur abans de les 34 setmanes i el 33,7% de les dones que van donar a llum a terme tenien un AUC > 105°.

Altres estudis, també retrospectius, s'han centrat específicament en gestacions de bessons. Knight *et al.*¹¹⁰ va estudiar 259 gestacions de bessons i va concloure que un AUC >110° tenia un rendiment superior a la LC <20mm per a la predicció del PPE abans de les 32 setmanes. Lynch *et al.*¹¹¹ van estudiar 114 embarassos de bessons, i van trobar que un AUC >110° en segon trimestre s'associava al PPE <37 setmanes, no obstant destaquen que la raó de versemblança positiva d'aquest marcador és baixa. Benito Vielba *et al.*¹¹² van estudiar 424 gestacions de bessons i van trobar que un AUC >120° tenia un rendiment superior a la LC curta per a detectar el PPE.

Cal destacar que la mitjana o mediana d'AUC tant en els grups de prematurs com en els grups part a terme varia en cada estudi, així com també els punts de tall proposats per separar embarassos de baix risc i alt risc. Aquestes variacions potser es poden explicar per diferències en les característiques maternes, edat gestacional en el moment de l'ecografia, i el fet que molts els estudis tinguessin diverses gestants a les quals no es va poder mesurar l'AUC a causa d'una imatge cervical subòptima.

L'estudi 2, al tractar-se d'un estudi prospectiu, evita les limitacions dels estudis retrospectius anteriors. Aquest treball contribueix a refermar el fet que un AUC més obert es

correlaciona amb un major risc de PPE. No obstant, hem de concloure que aquest nou marcador no suposa una millora respecte a la LC per al cribratge de la població asimptomàtica.

Sur *et al.*¹¹³ també realitzen un estudi prospectiu on mesuren l'AUC en 100 gestants en el primer i segon trimestre de l'embaràs. Troben que un AUC superior a 128^o en segon trimestre s'associa a PPE amb una sensibilitat del 80% i una especificitat del 88%. Cal tenir en compte que, malgrat només es van incloure gestants asimptomàtiques sense factors de risc a l'estudi, la taxa de part prematur de la cohort estudiada va ser del 37%.

Posteriorment, Sawaddisan *et al.*¹¹⁴ mesuren l'AUC en una cohort prospectiva amb 450 gestants de baix risc i arriben a unes conclusions similars. L'àrea sota la corba ROC per a l'AUC va ser de 0.705 i el punt de tall òptim va ser 110^o, amb una sensibilitat del 83% i una especificitat del 61%. Cal tenir en compte que en el seu estudi van excloure totes les gestants amb un úter en retroversió i també les gestants amb cèrvix curt.

L'any 2018 Daskalakis *et al.*¹¹⁵ fan una revisió sistemàtica de la literatura on conclouen que l'AUC en segon trimestre d'embaràs podria tenir un paper en la predicció de les gestants de risc de PPE, però que calen més estudis per arribar a una evidència conclusiva. La següent taula mostra les característiques dels estudis inclosos en aquesta revisió, que ja han estat comentats anteriorment (Taula 13).

TAULA 13. Característiques metodològiques i selecció de pacients en els estudis inclosos, de Daskalakis *et al.*¹¹⁵ L'estudi 1 i els resultats preliminars de l'estudi 2 formen part d'aquesta revisió sistemàtica.

PEIC, cerclatge indicat per exploració física; PPRM, ruptura prematura de membranes preterme; CL, longitud cervical.

<i>Year; author</i>	<i>Study design</i>	<i>Patient n</i>	<i>Inclusion criteria</i>	<i>Outcomes of interest</i>
2018; Swanson	Retrospective cohort	60	Ultrasound examination no more than 3 weeks prior to PEIC (length <2cm and dilatation)	Gestational latency period
2018; Lynch	Retrospective cohort	137	Unselected twin pregnancies that had an ultrasound scan between 14 and 25 weeks.	Spontaneous preterm birth (<37 weeks)
2017; Sur	Prospective cohort	100	Women with singleton uncomplicated pregnancy scanned during the 1st and 2nd trimester	Spontaneous preterm birth (<37 weeks)
2017; Lynch	Retrospective cohort	176	Singleton pregnancies with CL <25mm between 14 and 25 weeks. Women with only 1 measurement of CL were excluded.	Spontaneous preterm birth (<37 weeks) in women with a short cervix
2017; Farras Llobet poster	Prospective study	499	Unselected singleton pregnancies that had an ultrasound scan between 18 and 24 weeks.	Spontaneous preterm birth (<37 weeks)
2017; Farras Llobet	Prospective case control	275	Unselected singleton pregnancies that had an ultrasound scan between 18 and 24 weeks.	Spontaneous preterm birth (<34 weeks)
2017; Knight (2)	Retrospective cohort	259	Twin pregnancies that had an ultrasound scan between 16 and 23 weeks.	Spontaneous preterm birth (<32 and <28 weeks)

2017; Knight	Retrospective cohort	142	Women with PEIC that had ultrasound examination 1 week after cerclage placement	Preterm birth (<34 and <28 weeks)
2017; Kathir	Prospective cohort	80	Women with singleton pregnancy between 28 and 34 weeks, PPROM, not in labour	Pregnancy latency period
2016; Martinez	Retrospective nested case control	318	Unselected singleton pregnancies that had an ultrasound scan between 14 and 24 weeks.	Spontaneous preterm birth (<34weeks)
2016; Dziadosz	Retrospective cohort	972	Women with singleton pregnancy that had an ultrasound scan between 16 and 24 weeks	Spontaneous preterm birth (<37 and <34 weeks)
<i>Year; author</i>	<i>Study design</i>	<i>Patient n</i>	<i>Inclusion criteria</i>	<i>Outcomes of interest</i>

Una metaanàlisi més recent agrupa part dels estudis sobre el tema^{102-104,110,111,113,114,116-119} (Taula 14) i confirma que l'AUC és significativament més obert en les gestacions que acaben presentant un PPE, tan en gestacions úniques com gemel·lars (Figura 26). A més, també postula que l'AUC té el potencial de convertir-se en un nou marcador ecogràfic per a detectar gestacions amb risc de desenvolupar un PPE.¹²⁰. Aquesta metaanàlisi recull l'estudi 1 i l'estudi 2 d'aquesta tesi.

TAULA 14. Característiques dels estudis inclosos en la metaanàlisi de l'angle uterocervical per a la predicció de PPE, de Hessami *et al.*¹²⁰

Els estudis 1 i 2 d'aquesta tesi formen part de la metaanàlisi (destacats en groc).

Authors	Publi- cation year	Country	Sample size (case/ control)	Study design	Type of ultra- sound	Ultrasound at trimester	Mean age in cases	Singleton/ twin	Cutoff preterm delivery	NOS quality
Bafali et al.	2018	Turkey	32/50	Prospective empirical	TVS	2nd trimester	25.88±4.67	Singleton	37	Low
Benito Vielba et al.	2020	Spain	6/171	Retrospective cohort	TVS	2nd trimester	34.17±6.21	Twin	28	High
Dziodos et al.	2016	USA	84/888	Retrospective cohort	TVS	2nd trimester	33±5	Singleton	37	High
Farràs Llobet et al.	2018	Spain	34/241	Retrospective case control	TVS	2nd trimester	30.3±6.5	Singleton	34	High
Farràs Llobet et al.	2020	Spain	17/1,358	Prospective cohort	TVS	2nd trimester	33.1 (30.0–37.2)*	Singleton	34	High
Knight et al.	2017	USA	116/143	Retrospective cohort	TVS	2nd trimester	29.42±5.83	Twin	36	High
Lynch et al.	2019	USA	49/65	Retrospective cohort	TVS	2nd trimester	28±5	Twin	37	High
Sawaddisan et al.	2020	Thailand	31/325	Prospective cohort	TVS	2nd trimester	34.5 (29–36.8)*	Singleton	37	High
Sepúlveda-Martínez et al.	2016	Chile	93/225	Prospective case control	TVS	2nd trimester	29.8 (22.7–34.9)*	Singleton	34	High
Shi et al.	2018	China	84/980	Prospective case control [#]	TPS	2nd trimester	28.7±4.9	Singleton	37	Low
Sur et al.	2017	India	18/51	Prospective observational	TVS	2nd trimester	nr	Singleton	37	Low

UCA, uterocervical angle; NOS, Newcastle-Ottawa Scale; nr, not reported; TVS, transvaginal sonography; TPS, transperineal sonography. * Median [interquartile range]. [#] Indirectly conceived from methods.

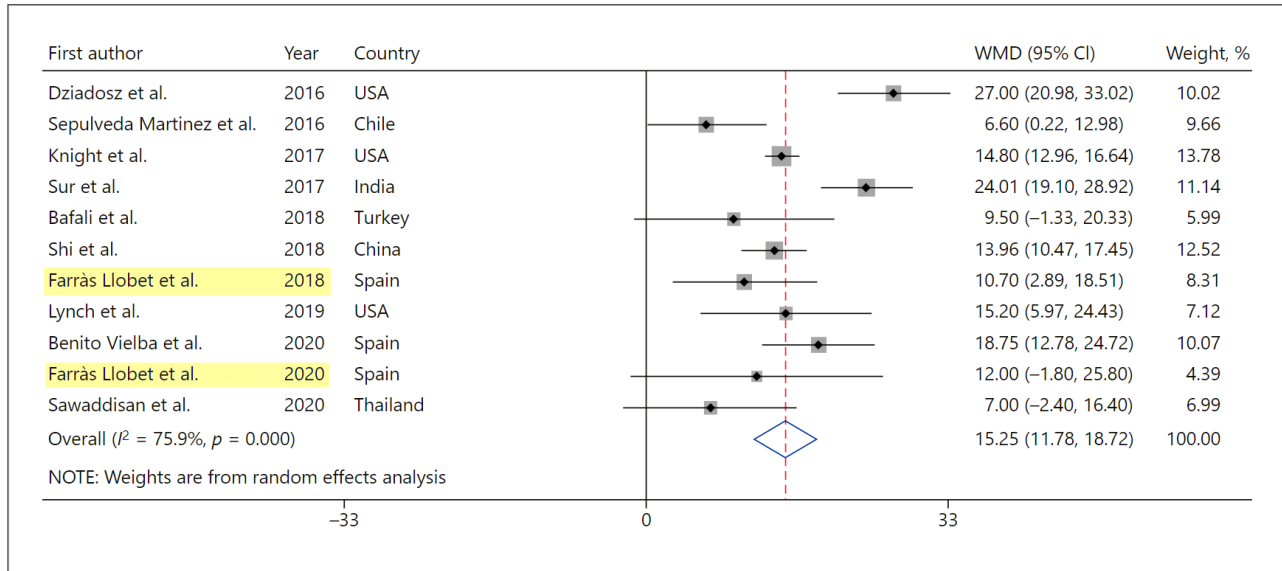


FIGURA 26. Metaanàlisi de l'angle uterocervical per a la predicció de PPE, de Hessami *et al.*¹²⁰

Els estudis 1 i 2 d'aquesta tesi formen part de la metaanàlisi (destacats en groc).

WMD, diferència mitjana ponderada; CI, interval de confiança.

L'ANGLE UTEROCERVICAL A LA PRÀCTICA CLÍNICA

Encara que està clar que hi ha una correlació entre un AUC obert i el risc de PPE, a dia d'avui, no tenim evidència que aquest nou marcador ecogràfic sigui útil per prevenir la prematuritat a la pràctica clínica.

Cribratge universal de PPE

Les troballes de l'estudi 2 ens indiquen que no hi ha evidència per a recomanar l'ús de l'AUC per al cribratge universal de les gestants, ja que com a prova de cribratge no tindria un millor rendiment que la LC (*veure apartat Implicacions Clínicas*).

Altres estudis, ja comentats a l'apartat anterior, han proposat diferents punts de tall per l'AUC^{95,102,114} i altres models predictius combinant l'AUC amb altres variables,¹⁰³ però no tenim evidència suficient per a recomanar-los.

Cribratge de PPE en gestacions d'alt risc i gemel·lars

És possible que el rendiment de l'AUC per a detectar el risc de PPE sigui major en les gestacions d'alt risc.

Swanson *et al.*¹²¹ van mesurar l'AUC de manera retrospectiva en 60 gestants a les quals es va col·locar un cerclatge indicat per exploració física i no van trobar associació entre l'AUC abans de la realització del cerclatge i la latència al part. Knight *et al.*¹²² va estudiar una cohort retrospectiva de 142 gestants portadores d'un cerclatge cervical i tampoc va trobar una correlació entre

un AUC més obert abans del cerclatge i el risc de PPE. No obstant, sí que va trobar correlació entre l'AUC, després de la realització del cerclatge, i el PPE.

Khamees *et al.*¹²³ va mesurar l'AUC en 167 gestants de risc de PPE i va concloure que l'AUC >105° en 3r trimestre, en gestants d'alt risc de PPE tenia un rendiment superior a la LC¹²³

Yenigul *et al.*¹²⁴ van valorar l'AUC en 60 gestants amb polihidramnis idiopàtic i van trobar que l'AUC presentava una major sensibilitat però menor especificitat per al PPE comparat amb la LC.

Els estudis sobre gestacions gemelars,^{110-112,125} ja comentats a l'apartat anterior, també han tingut resultats variables. De manera que tampoc hi ha evidència per a recomanar l'ús de l'AUC a la pràctica clínica en aquest tipus de gestacions.

Cribratge de PPE en gestants simptomàtiques

Wagner *et al.*¹²⁶ va mesurar l'AUC a una cohort retrospectiva amb 213 gestants que presentaven una amenaça de part prematur (definida com a dinàmica uterina i un cèrvix curt, excloent les gestants amb ruptura prematura de membranes), i va concloure que l'AUC no era útil per distingir aquelles pacients que tindrien un PPE abans d'una setmana de les que no.

Luechathananon *et al.*¹²⁷ van mesurar l'AUC en 160 gestants amb dinàmica uterina regular preterme (almenys 1 contracció

cada 10 minuts durant almenys 30 minuts) abans de les 37 setmanes i no van trobar diferències entre l'AUC de les gestants que van tenir un part prematur i les gestants que van tenir un part a terme. Sí que van observar diferències en la longitud cervical d'ambdós grups de gestants.

Gründler *et al.*¹²⁸ també van valorar l'AUC en un grup heterogeni de 109 pacients amb risc de PPE, que incloïa gestants amb dinàmica regular, cèrvix curt o història de PPE i tampoc van trobar diferències entre l'AUC de les gestants que van parir a terme i les que van tenir un part prematur.

No obstant, Ercan *et al.*¹²⁹ van mesurar l'AUC en una cohort prospectiva de 80 gestants amb ruptura prematura de membranes preterme i van trobar que l'AUC podia predir la latència al part. L'àrea sota la corba per a la predicció del part abans de 10 dies va ser de 0.894.

VARIABILITAT DE L'ANGLE UTEROCERVICAL

Variabilitat interobservador

El coeficient de correlació intraclasse de l'estudi 1 va ser de 0,82 (95% CI 0,74-0,97) per a la variabilitat interobservador amb emmascarament. Dziadosz *et al.*¹⁰² també va avaluar la variabilitat de les mesures de l'AUC en el seu estudi i va trobar que el coeficient de Kappa era de 0,94 per a la variabilitat interobservador amb emmascarament. Sepúlveda-Martínez *et al.*¹⁰³ també va demostrar una forta concordança entre

operadors amb un coeficient de correlació de concordança de 0,977 (95% CI 0.957-0.996; P <.001).

Aquests tres estudis són estudis retrospectius, de manera que la mesura de l'AUC s'ha realitzat sobre imatges emmagatzemades de LC, amb les limitacions que això comporta. Donat que cada observador ha utilitzat la mateixa imatge estàtica per fer la mesura, es pot haver hipoeestimada la veritable variabilitat interobservador de l'AUC.

Pruksanusak *et al.*¹³⁰ va valorar la variabilitat interobservador en un estudi prospectiu dirigit a aquest fi i va trobar una menor concordança entre operadors. En aquest estudi tres ecografistes diferents van realitzar les mesures tres vegades. Els coeficients de correlació intraclasse per a l'AUC mitjà van ser de 0,73 i 0,74, i per a l'AUC màxim van ser de 0,71 i 0,67 en les comparacions entre els operadors 1 i 3 i l'operador 2 i 3, respectivament.

Variabilitat intraobservador

Dziadosz *et al.* també va avaluar la variabilitat intraobservador de l'AUC en el seu estudi i va trobar que el coeficient de Kappa era de 0,90. Knight *et al.* també va trobar una forta concordança entre les mesures amb un coeficient Kappa de 0.87.

Pruksanusak *et al.*¹³⁰ en el seu estudi prospectiu per avaluar la variabilitat de l'AUC, comentat anteriorment, també va analitzar la variabilitat intraobservador. Els coeficients de correlació intraclasse (ICC) per a la variabilitat intraobservador

eren de 0,90 per a l'operador 1, 0,67 per a l'operador 2 i 0,93 per a l'operador 3.

Cal tenir en compte que en els estudis comentats, inclòs Pruksanusak *et al.*¹³⁰ les mesures es van realitzar sobre imatges emmagatzemades prèviament, amb les limitacions que això representa. Per aquest motiu, la veritable variabilitat intraobservador de l'AUC podria ser superior a la que s'ha informat.

L'ANGLE UTEROCERVICAL I L'EDAT GESTACIONAL

Cal destacar que l'AUC mitjà i la mediana de l'AUC de les gestants que van tenir un part a terme difereix en cada estudi publicat. Quan comparem l'AUC dels diferents grups de gestants que van tenir un part a terme cal tenir en compte que l'AUC sembla augmentar durant la gestació i aquest fenomen podria, en part, explicar les diferències. Dziadosz *et al.*¹⁰² va incloure ecografies de 16 a 23,6 setmanes, una edat gestacional inferior a Sepúlveda-Martínez *et al.*¹⁰³ que va incloure pacients de 20 a 24,6 setmanes i el nostre estudi 1 que inclou mesures de 18 a 23,6 setmanes (taula 15).

El fet que l'AUC sembla incrementar-se del 1r al 2n trimestre va ser una de les troballes secundàries de l'[estudi 1](#). Sur *et al.*¹¹³ també van arribar a la mateixa conclusió en un estudi previ.

Tanmateix, *Cannie et al.*⁹³ no van trobar cap associació entre AUC i edat gestacional en el 2n i 3r trimestres d'embaràs. *Sawaddisan et al.*¹¹⁴ tampoc van trobar canvis significatius en l'AUC entre les setmanes 16 i 24.

TAULA 15. Comparació de l'AUC mesurat en gestants que van tenir un part a terme en diferents estudis publicats.

	Edat gestacional a l'ecografia, sg	AUC, graus
Estudi 1 (n = 31)	12.3 (± 0.6)	84.2 (± 23)
Estudi 1 (n = 208)	20.5 (± 1)	94.5 (± 22.7)
Sochacki-Wójcicka et al. (n = 190)	1r Trimestre EG no especificada	85 ^a
	2n Trimestre EG no especificada	91.5 ^a
Sur et al. (n = 16)	1r Trimestre EG no especificada	93.0 (± 10.4)
Sur et al. (n = 51)	2n Trimestre EG no especificada	103.7 (± 14.0)
Dziadosz et al. (n = 888)	20 (± 3)	93 (± 26)
Sepúlveda et al. (n = 225)	23.1 (22.3-23.6) ^a	99.5 (± 26.4)
Estudi 2 (n = 1358)	20.4 (20-20.9) ^a	101 (84-121) ^a
Sawaddisan et al. (n = 325)	16+0 - 24+7 ^b	104.8 (± 26.7)

Dades expressades com a mitjana (\pm desviació estàndard).
^a Dades expressades com a mediana (amplitud interquartílica). ^b Rang

L'ANGLE UTEROCERVICAL I LA LONGITUD CERVICAL

Dziadosz *et al.* no van trobar cap correlació significativa entre AUC i LC. Sepúlveda-Martínez *et al.* també va explorar aquesta possible associació i tampoc va trobar cap correlació entre ambdues variables.

L'estudi 2 disposa d'un nombre més elevat de gestants i sí que troba una associació significativa entre AUC i LC. En general, un AUC més obert es correlaciona amb una LC més llarga (correlació Spearman 0,10; $P < 0,001$). No obstant, en el subgrup de gestants amb un cèrvix curt, s'observa el contrari, un AUC més obert s'associa a una LC més curta (Figura 13).

ALTRES CONDICIONANTS DE L'ANGLE UTEROCERVICAL

Dziadosz *et al.* van trobar una associació significativa entre un AUC més tancat i l'antecedent de cesària, mentre que a l'estudi 2 nosaltres trobem una relació inversa; l'antecedent de cesària s'associa a un AUC més obert.

Dziadosz *et al.* van trobar una associació significativa entre l'AUC, l'edat materna, la nul·liparitat i l'obesitat; factors que també s'associen al PPE. En l'estudi 2 també vam observar les mateixes associacions.

El pessari cervical

Cannie *et al.*⁹³ van estudiar els cèrvix de gestants portadores de pessari cervical mitjançant ressonància magnètica i van trobar que després de la col·locació del pessari l'AUC es va reduir en les gestants que van tenir un part després de les 34 setmanes, però no es va modificar en aquelles que van presentar un part abans de les 34 setmanes.

Mendoza Cobaleda *et al.*¹³¹ van valorar l'efecte del pessari cervical sobre el cèrvix mitjançant ecografia i també van trobar que després de la col·locació del pessari es redueix l'AUC.

LES CONTRACCIONS DEL SUI

Hi ha poques publicacions sobre el fenomen de les contraccions del SUI o contraccions focals del miometri del segment.¹³²⁻¹³⁴ Alguns autors no reconeixen com a tal aquestes contraccions però descriuen imatges que podrien correspondre a aquest fenomen. Alguns parlen d'un segment uterí inferior poc desenvolupat (*poorly developed lower uterine segment*),¹³⁵ o d'un segment no desplegat. És possible que aquests termes facin referència al mateix fenomen, encara que l'evidència actual és insuficient per a confirmar-ho.

L'estudi 3 mostra diferències entre la primera i la segona mesura de gruix del SUI: en la majoria de les dones, el SUI es estava més contret en la primera mesura. Schnettler *et al.*¹³⁴ va trobar una associació entre la micció i les contraccions del SUI.

Els nostres resultats recolzen aquesta associació, ja que totes les dones van buidar la bufeta just abans de la primera ecografia. Tanmateix, també cal tenir en compte que la primera mesura es va realitzar immediatament després que la gestant s'estirés a la llitera i la segona, després d'almenys 20 minuts en un estat de repòs. Sembla haver-hi una relació entre l'activitat física materna i les contraccions uterines, tot i que la seva base científica no està ben establerta.^{136,137} Per aquest motiu, és plausible que, després d'un llarg període en posició de repòs, les possibilitats de tenir una contracció del SUI siguin menors. No obstant això, calen estudis addicionals per tal de verificar aquesta hipòtesi.

En l'estudi 3 també es va observar una correlació negativa entre els canvis de gruix del SUI i l'edat gestacional en el moment de l'ecografia, juntament amb una reducció del gruix mitjà del SUI. Una explicació plausible d'aquests resultats seria que la contractilitat del SUI pot disminuir a mesura que avança l'embaràs. Estudis anteriors donen suport a aquesta hipòtesi,^{134,135} però, calen més investigacions en aquest camp.

L'EFECTE DE LES CONTRACCIONS DEL SUI SOBRE LA VALORACIÓ DEL CÈRVIX EN EL SEGON TRIMESTRE DE L'EMBARÀS

L'evidència sobre l'efecte de les contraccions del SUI sobre la valoració del cèrvix és limitada. Diversos estudis han considerat

les contraccions del SUI com una dificultat per obtenir imatges adequades del cèrvix i com un pitfall que pot allargar falsament la LC.^{133,134} L'estudi 3 és el primer que quantifica la relació entre aquestes contraccions i els canvis en l'AUC i la LC.

Pel que fa a l'efecte de les contraccions del SUI sobre el diagnòstic de placenta baixa o prèvia, Schnettler *et al.*¹³⁴ ja van trobar que les contraccions del SUI, valorades de manera subjectiva, es podien associar al diagnòstic de placenta prèvia. En l'estudi 3 també trobem aquesta associació, encara que la nostra metodologia per a avaluar la presència de contraccions ha estat diferent.

Implicacions clíniques

ESTUDI 2

La prevenció del part prematur, especialment per sota de les 34 setmanes, continua sent una preocupació creixent en el nostre camp. En alguns centres es realitza de manera rutinària la mesura de la LC en el segon trimestre a totes les gestants i s'ofereix un tractament preventiu si es detecta un cèrvix curt; No obstant això, a la majoria dels centres només s'ofereix el cribratge a pacients d'alt risc, ja que el cribratge universal de cèrvix curt encara està sota debat.

En aquest estudi, la LC va tenir una taxa de detecció baixa, ja que la majoria de les gestacions que van acabar amb un PPE tenien una LC normal a l'ecografia del segon trimestre. No obstant això, hi ha un ampli cos d'evidència que la troballa d'un cèrvix curt ≤ 25 mm (que només estava present en l'1% de les gestacions en aquest estudi) implica un alt risc de part prematur i també que, com més curt del coll de l'úter, més gran és el risc.

Malauradament, no hi ha cap punt de tall en la mesura de l'AUC que impliqui un alt risc de PPE amb una taxa de falsos positius prou baixa. L'AUC obert es correlaciona amb el PPE; Tanmateix, per se, no proporciona gaire informació sobre el risc individual que presenta una gestant de desenvolupar aquesta complicació.

La combinació de AUC i LC podria proporcionar una taxa de detecció superior del PPE en comparació amb la LC sola. No obstant això, per a una taxa de falsos positius <5%, l'AUC no millora la taxa de detecció dels models combinats; de manera que els valors predictius positius de l'AUC i els models combinats són baixos.

El PPE per sota de les 34 setmanes té lloc aproximadament en l'1% de les gestants, de manera que un mètode ideal de cribratge hauria de tenir una taxa baixa de falsos positius, donat que probablement no estaria justificat tractar a una proporció elevada de la població sana amb cap dels tractaments profilàctics que disposem al moment actual (progesterona, pessari o cerclatge). En aquest sentit, el cribratge universal en gestants mitjançant la LC curta, és més adequat que l'AUC o els models combinats.

ESTUDI 3

Els resultats d'aquest estudi són rellevants donat l'ús tan generalitzat que té la LC com a marcador predictiu del PPE a la pràctica clínica. Hem trobat que els canvis de gruix del SUI s'associen clarament als canvis de LC quan s'inclou l'istme a la mesura de LC. És cert que a la pràctica clínica s'hauria de mesurar la LC excloent l'istme, però identificar l'orifici cervical intern pot ser difícil en alguns casos. Les obstetres que van realitzar les mesures d'aquest estudi tenien molta experiència,

de manera que la LC *verdadera* (excloent l'istme) es va mesurar de manera precisa. Malgrat això, també es va observar una associació entre canvis de gruix del SUI i canvis de LC *verdadera* (excloent l'istme).

Aquest estudi no pot determinar la freqüència absoluta de les contraccions del SUI; i tampoc s'ha pogut establir un punt de tall per al gruix del SUI que indiqui si s'està produint o no una contracció. No obstant això, quan s'observava un gruix del SUI superior a 10 mm, la gran majoria de les dones experimentaven una reducció del gruix del SUI en una segona observació. Per tant, en dones amb un gruix del SUI superior a 10 mm, es recomana repetir l'exploració ecogràfica al cap d'uns minuts en els casos en què l'orifici cervical intern sigui difícil de visualitzar.

Amb aquest estudi també es demostra que el diagnòstic de placenta baixa o prèvia es pot descartar en la majoria de pacients que presenten una imatge inicialment sospitosa si repetim l'ecografia passats uns minuts. Aquest fet és molt important ja que pot evitar ecografies de seguiment innecessàries i reduir l'ansietat materna associada a la diagnosi.

Implicacions per a la recerca

ESTUDI 1

Hi ha certa evidència que l'AUC podria ajudar a detectar les gestants amb risc de PPE. Tanmateix, es necessiten estudis prospectius, amb exploracions ecogràfiques dirigides específicament a mesurar l'AUC *in vivo*, per avaluar amb precisió les característiques d'aquest marcador i el seu potencial com a predictor de PPE a la pràctica clínica.

També cal fer més investigacions sobre l'AUC durant el primer trimestre per avaluar la seva capacitat per predir el part prematur.

ESTUDI 2

Amb aquest estudi podem concloure que l'AUC no és útil per al cribratge del PPE en la població asimptomàtica general. Tanmateix, també falta evidència sobre la seva utilitat en gestants d'alt risc o simptomàtiques.

En els estudis anteriors a aquest, no es van tenir en compte les contraccions asimptomàtiques del SUI. Hem observat que, quan es contrau el SUI, l'AUC sembla ser més obert i el coll de l'úter pot semblar una mica més llarg (figura 9). No obstant, es necessiten estudis addicionals per confirmar i quantificar

aquests canvis. Tampoc sabem quina relació hi pot haver entre les contraccions asimptomàtiques del SUI i el part prematur.

ESTUDI 3

El nostre estudi mostra diferències entre la primera i la segona mesura de gruix del SUI: en la majoria de les dones, el SUI estava més contret en la primera mesura. Schnettler *et al.*¹³⁴ van trobar una associació entre la micció i les contraccions del SUI. Els nostres resultats anirien a favor d'aquesta associació, ja que totes les dones van buidar la bufeta just abans de la primera ecografia. Tot i això, també s'ha de tenir en compte que la primera mesura es va realitzar immediatament després que la gestant s'estirés a la llitera, i la segona, després d'almenys 20 minuts en posició de repòs. S'ha reconegut des de fa molt de temps que hi ha una relació entre l'activitat física materna i les contraccions uterines, tot i que la seva base científica no està ben establerta.^{136,137} Basant-nos en això, és plausible que, després d'un llarg període en posició de repòs, la probabilitat de tenir una contracció del SUI sigui inferior. No obstant, calen estudis addicionals per tal de verificar aquesta hipòtesi.

També es va observar una relació inversa entre els canvis de gruix del SUI i l'edat gestacional a l'ecografia, juntament amb una reducció del gruix del SUI mitjà. Una possible explicació d'aquests resultats seria que la contractilitat del SUI disminueix a mesura que avança l'embaràs. Estudis anteriors donen suport

a aquesta hipòtesi,^{134,135} però, calen més investigacions en aquest camp.

Finalment, sabem que el gruix de la paret uterina pot predir la probabilitat de ruptura uterina durant el part. Per aquest motiu, molts estudis han avaluat el gruix del SUI per ecografia en dones embarassades amb una cesària prèvia.¹³⁸ En alguns d'aquests estudis, quan es detectava una contracció del SUI, es posposava la seva mesura fins que cedia la contracció.¹³⁹ Tanmateix, en base a les nostres observacions, no sempre és possible detectar les contraccions del SUI realitzant una sola ecografia breu de cèrvix. Per tant, algunes contraccions poden haver passat desapercebudes, i això pot haver produït una sobreestimació del gruix del SUI en molts estudis.

Fortaleses i limitacions

ESTUDI 1

L'evidència científica que proporciona el nostre estudi és limitada per la seva naturalesa retrospectiva. Les mesures es van fer en imatges obtingudes per un altre propòsit (la mesura de la LC). També s'ha de tenir en compte que en el nostre estudi, com en els estudis previs publicats, hi va haver un nombre considerable de gestants a les quals no se'ls va poder mesurar l'AUC a causa d'una imatge cervical subòptima (9-14%). Es desconeix si un determinat angle o posició del coll uterí, l'úter en retroversió o la presència de miomes, podria produir una imatge subòptima que podria produir un biaix en els resultats.

ESTUDI 2

La fortalesa principal d'aquest estudi va ser que la mesura de l'AUC es va realitzar de manera prospectiva i que es va incloure un gran nombre de gestants a l'estudi. A més, en els mètodes utilitzats per avaluar l'AUC, es va tenir cura per evitar contraccions del SUI en el moment de la mesura.

Aquest estudi, però, estava limitat pel fet que algunes dones van rebre tractaments profilàctics per a la prevenció de la prematuritat, com ara la col·locació d'un pessari o un cerclatge, o l'administració de tocòlisi que poden haver alterat el curs

natural i el resultat de l'embaràs. Aquests tractaments es van indicar seguint els protocols del nostre centre. Per motius ètics, no hauria estat possible realitzar un estudi observacional que evités totes aquestes intervencions preventives. Aquesta és una limitació comuna de tots els estudis sobre l'AUC com a predictor del part prematur. Una altra limitació de l'estudi va ser que el nombre de casos de PPE, especialment en el grup de PPE abans de 34 setmanes, era baixa.

ESTUDI 3

La principal limitació d'aquest estudi és que, tot i que el coll uterí i el SUI canvien contínuament, les mesures només es van prendre en dos moments diferents. Per tant, no se sap què va passar entre les dues exploracions ecogràfiques, de manera que el punt màxim de la contracció del SUI pot haver passat desapercbut en la majoria dels casos. A més, és possible que moltes dones hagin tingut una contracció del SUI entre una exploració i l'altra, tot i observar-se un SUI relaxat durant les dues ecografies, i altres dones poden haver tingut una contracció durant les dues exploracions ecogràfiques. Si s'hagués realitzat una ecografia transvaginal contínua de 20 minuts s'hauria superat aquesta limitació i hauríem obtingut més informació. No obstant, això hauria estat més incòmode per a les participants i probablement moltes no ho haurien trobat acceptable.

Una fortalesa d'aquest estudi és que s'ha utilitzat una mesura objectiva (els canvis en el gruix del SUI) per a valorar les contraccions del segment uterí. Els estudis previs que avaluen les contraccions del SUI es basen en criteris relativament subjectius a l'hora de definir si durant una exploració la gestant presenta una contracció del SUI.^{118,132-134} Exemples d'aquests criteris serien; un engrossiment del miometri visualitzat com a dues zones d'ecogenicitat clarament diferents; un coll uterí inusualment llarg amb un canal endocervical en forma de S; l'orifici cervical intern ubicat per sobre del marge inferior del reflex de la bufeta; i l'asimetria entre la part anterior i posterior de l'istme uterí.¹³⁴

L'estudi 3 és el primer estudi que avalua les contraccions del SUI mesurant els canvis del gruix del SUI. Per aplicar aquesta metodologia ens hem basat en el fet que és difícil determinar per ecografia si un múscul està contret mitjançant una única imatge estàtica. Tanmateix, l'activitat muscular es pot estimar mesurant els canvis en el gruix muscular al llarg del temps,¹⁰⁸ i de fet, aquest mètode ja s'ha utilitzat per a valorar contraccions del miometri.¹⁰⁹

Conclusions

1. Les gestants amb un angle uterocervical més obert en el segon trimestre d'embaràs tenen un major risc de part prematur espontani.
2. L'angle uterocervical, mesurat per ecografia transvaginal en el segon trimestre de l'embaràs, és un predictor pobre de part prematur espontani i no és millor que la mesura de la longitud cervical.
3. En el moment actual, no podem recomanar la mesura de l'angle uterocervical com a mètode de cribatge de risc de part prematur espontani a la població asimptomàtica general.
4. Hi ha diverses característiques maternes que s'associen a un angle uterocervical més obert, entre elles, l'obesitat materna i l'antecedent de cesària.

5. Les contraccions asimptomàtiques del segment uterí inferior no afecten significativament l'angle uterocervical.
6. Les contraccions asimptomàtiques del segment uterí inferior s'associen a un augment de la longitud cervical i del gruix del segment uterí inferior; fet que pot suposar un biaix en l'avaluació del cèrvix per ecografia.

Referències

1. Dbstet, A. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **56**, 247-253 (1977).
2. Chawanpaiboon, S. *et al.* Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health* **7**, e37-e46 (2019).
3. Institut d'Estadística de Catalunya. Parts segons l'edat de la mare i maturitat. *IDESCAT*
<https://www.idescat.cat/pub/?id=naix&n=54>.
4. United Nations. Interagency Group for Child Mortality Estimation. *Levels & Trends in Child Mortality: Report 2017 : Estimates Developed by the UN Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation.* (United Nations Children's Fund, 2017).
5. Organization, W. H. & Others. Born too soon: the global action report on preterm birth. (2012).

6. Blencowe, H., Lawn, J. E., Vazquez, T., Fielder, A. & Gilbert, C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr. Res.* **74 Suppl 1**, 35–49 (2013).
7. Natarajan, G. & Shankaran, S. Short- and Long-Term Outcomes of Moderate and Late Preterm Infants. *Am. J. Perinatol.* **33**, 305–317 (2016).
8. Mwaniki, M. K., Atieno, M., Lawn, J. E. & Newton, C. R. J. C. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet* **379**, 445–452 (2012).
9. Bérard, A., Le Tiec, M. & De Vera, M. A. Study of the costs and morbidities of late-preterm birth. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **97**, F329–34 (2012).
10. Singer, L. T. *et al.* Maternal psychological distress and parenting stress after the birth of a very low-birth-weight infant. *JAMA* **281**, 799–805 (1999).
11. Korvenranta, E. *et al.* Impact of very preterm birth on health care costs at five years of age. *Pediatrics* **125**, e1109–14 (2010).
12. Petrou, S., Abangma, G., Johnson, S., Wolke, D. & Marlow, N. Costs and health utilities associated with extremely preterm birth: evidence from the EPICure study. *Value Health* **12**, 1124–1134 (2009).
13. Kinney, H. C. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin. Perinatol.* **30**, 81–88 (2006).

14. Ramenghi, L. A. Late preterm babies and the risk of neurological damage. *Acta Biomed.* **86 Suppl 1**, 36–40 (2015).
15. Teune, M. J. *et al.* A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **205**, 374.e1–9 (2011).
16. ACOG Committee Opinion No 579: Definition of term pregnancy. *Obstet. Gynecol.* **122**, 1139–1140 (2013).
17. Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D. & Romero, R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* **371**, 75–84 (2008).
18. UpToDate. *Preterm birth: Risk factors and interventions for risk reduction*. <https://www.uptodate.com/contents/preterm-birth-risk-factors-and-interventions-for-risk-reduction>.
19. Farràs Llobet, A., Goya Canino, M., Mendoza Cobaleda, M. & Carreras Moratonas, E. Cribado de parto prematuro en primer trimestre. in *Ecografía del primer trimestre: cambio de visión* (eds. Bartha Rasero, J. L. & Sainz Bueno, J. A.) 61–66 (You & Us, 2018).
20. Esplin, M. S. *et al.* Estimating recurrence of spontaneous preterm delivery. *Obstet. Gynecol.* **112**, 516–523 (2008).
21. Bloom, S. L., Yost, N. P., McIntire, D. D. & Leveno, K. J. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet. Gynecol.* **98**, 379–385 (2001).
22. Mercer, B. M. *et al.* The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human

- Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **181**, 1216–1221 (1999).
23. Lykke, J. A., Paidas, M. J. & Langhoff-Roos, J. Recurring complications in second pregnancy. *Obstet. Gynecol.* **113**, 1217–1224 (2009).
 24. Yamashita, M. *et al.* Incidence and risk factors for recurrent spontaneous preterm birth: A retrospective cohort study in Japan. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **41**, 1708–1714 (2015).
 25. Laughon, S. K., Albert, P. S., Leisher, K. & Mendola, P. The NICHD Consecutive Pregnancies Study: recurrent preterm delivery by subtype. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **210**, 131.e1–8 (2014).
 26. van Vliet, E. O. G., Askie, L. A., Mol, B. W. J. & Oudijk, M. A. Antiplatelet Agents and the Prevention of Spontaneous Preterm Birth. *Obstetrics & Gynecology* vol. 129 327–336 (2017).
 27. Saccone, G., Perriera, L. & Berghella, V. Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **214**, 572–591 (2016).
 28. Bhattacharya, S. *et al.* Inherited predisposition to spontaneous preterm delivery. *Obstet. Gynecol.* **115**, 1125–1133 (2010).
 29. Srinivasjois, R. M., Shah, S., Shah, P. S. & Knowledge Synthesis Group on Determinants Of Preterm/LBW Births. Biracial couples and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **91**, 1134–1146 (2012).
 30. Manuck, T. A. *et al.* Admixture Mapping to Identify Spontaneous

Preterm Birth Susceptibility Loci in African Americans. *Obstetric Anesthesia Digest* vol. 32 123–124 (2012).

31. Genc, M. R. & Onderdonk, A. Endogenous bacterial flora in pregnant women and the influence of maternal genetic variation. *BJOG* **118**, 154–163 (2011).
32. Tsai, H.-J. *et al.* Role of African ancestry and gene-environment interactions in predicting preterm birth. *Obstet. Gynecol.* **118**, 1081–1089 (2011).
33. Frey, H. A. *et al.* Genetic variation associated with preterm birth in African-American women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **215**, 235.e1–8 (2016).
34. Shapiro-Mendoza, C. K. *et al.* CDC Grand Rounds: Public Health Strategies to Prevent Preterm Birth. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* vol. 65 826–830 (2016).
35. Bjørge, T., Skare, G. B., Bjørge, L., Tropé, A. & Lönnberg, S. Adverse Pregnancy Outcomes After Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Obstet. Gynecol.* **128**, 1265–1273 (2016).
36. Arbyn, M. *et al.* Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* **337**, a1284 (2008).
37. Ludmir, J., Samuels, P., Brooks, S. & Mennuti, M. T. Pregnancy outcome of patients with uncorrected uterine anomalies managed in a high-risk obstetric setting. *Obstet. Gynecol.* **75**, 906–910 (1990).
38. Koike, T. *et al.* Uterine leiomyoma in pregnancy: its influence on

- obstetric performance. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **25**, 309–313 (1999).
39. Jackson, R. A., Gibson, K. A., Wu, Y. W. & Croughan, M. S. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* **103**, 551–563 (2004).
 40. TambyRaja, R. L. & Ratnam, S. S. Plasma steroid changes in twin pregnancies. *Prog. Clin. Biol. Res.* **69A**, 189–195 (1981).
 41. Lykke, J. A., Dideriksen, K. L., Lidegaard, Ø. & Langhoff-Roos, J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* **115**, 935–944 (2010).
 42. Iams, J. D. *et al.* The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N. Engl. J. Med.* **334**, 567–572 (1996).
 43. Newman, R. B. *et al.* Preterm prediction study: comparison of the cervical score and Bishop score for prediction of spontaneous preterm delivery. *Obstet. Gynecol.* **112**, 508–515 (2008).
 44. Salafia, C. M. *et al.* Placental pathologic findings in preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **165**, 934–938 (1991).
 45. Uncu, Y., Uncu, G., Esmer, A. & Bilgel, N. Should asymptomatic bacteriuria be screened in pregnancy? *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* **29**, 281–285 (2002).
 46. Offenbacher, S. *et al.* Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann. Periodontol.* **3**, 233–250 (1998).

47. Klein, L. L. & Gibbs, R. S. Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* vol. 190 1493–1502 (2004).
48. Wong, L. F., Wilkes, J., Korgenski, K., Varner, M. W. & Manuck, T. A. Risk factors associated with preterm birth after a prior term delivery. *BJOG* **123**, 1772–1778 (2016).
49. Kyrklund-Blomberg, N. B. & Cnattingius, S. Preterm birth and maternal smoking: Risks related to gestational age and onset of delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* vol. 179 1051–1055 (1998).
50. Rayco-Solon, P., Fulford, A. J. & Prentice, A. M. Maternal preconceptional weight and gestational length. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* vol. 192 1133–1136 (2005).
51. McDonald, S. D., Han, Z., Mulla, S., Beyene, J. & Knowledge Synthesis Group. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ* **341**, c3428 (2010).
52. Han, Z., Lutsiv, O., Mulla, S., McDonald, S. D. & Knowledge Synthesis Group. Maternal height and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* **34**, 721–746 (2012).
53. Lockwood, C. J. Stress-associated preterm delivery: The role of corticotropin-releasing hormone. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* vol. 180 S264–S266 (1999).
54. MacNaughton, M. C. *et al.* Final Report of the Medical Research

- Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Multicentre Randomised Trial of Cervical Cerclage. *Obstetrical & Gynecological Survey* vol. 49 3–5 (1994).
55. Goya, M. *et al.* Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* **379**, 1800–1806 (2012).
 56. Dodd, J. M., Jones, L., Flenady, V., Cincotta, R. & Crowther, C. A. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD004947 (2013).
 57. Ehsanipoor, R. M. *et al.* Physical Examination–Indicated Cerclage. *Obstetrics & Gynecology* vol. 126 125–135 (2015).
 58. To, M. Faculty Opinions recommendation of Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Faculty Opinions – Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature* (2015).
 59. Berghella, V., Odibo, A. O., To, M. S., Rust, O. A. & Althuisius, S. M. Cerclage for Short Cervix on Ultrasonography. *Obstetrics & Gynecology* vol. 106 181–189 (2005).
 60. Miller, E. S., Rajan, P. V. & Grobman, W. A. Outcomes after physical examination-indicated cerclage in twin gestations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **211**, 46.e1–5 (2014).
 61. Norman, J. E. *et al.* Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* **373**, 2034–

2040 (2009).

62. Romero, R. *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 in Obstetrics & Gynecology* vol. 49 303–314 (2017).
63. Goya, M. *et al.* Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* vol. 214 145–152 (2016).
64. Nicolaides, K. H. *et al.* Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **214**, 3.e1–9 (2016).
65. Figo Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal Medicine & International Federation of Gynecology and Obstetrics. Best practice in maternal-fetal medicine. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **128**, 80–82 (2015).
66. Lim, K. *et al.* Ultrasonographic Cervical Length Assessment in Predicting Preterm Birth in Singleton Pregnancies. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* **33**, 486–499 (2011).
67. McIntosh, J., Feltovich, H., Berghella, V. & Manuck, T. The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **215**, B2–B7 (2016).

68. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet. Gynecol.* **120**, 964–973 (2012).
69. Teresa Cobo Cobo, V. D. A. Guía de Asistencia Práctica - Parto pretérmino. *Prog Obstet Ginecol* **63**, 283–231 (2020).
70. Miller, E. S., Tita, A. T. & Grobman, W. A. Second-Trimester Cervical Length Screening Among Asymptomatic Women: An Evaluation of Risk-Based Strategies. *Obstet. Gynecol.* **126**, 61–66 (2015).
71. Rozenberg, P. Universal cervical length screening for singleton pregnancies with no history of preterm delivery, or the inverse of the Pareto principle. *BJOG* **124**, 1038–1045 (2017).
72. Vintzileos, A. M. & Visser, G. H. A. Interventions for women with mid-trimester short cervix: which ones work? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* vol. 49 295–300 (2017).
73. Son, M., Grobman, W. A., Ayala, N. K. & Miller, E. S. A universal mid-trimester transvaginal cervical length screening program and its associated reduced preterm birth rate. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **214**, 365.e1–5 (2016).
74. Berghella, V. & Saccone, G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst. Rev.* **9**, CD007235 (2019).
75. Yoshimatsu, K. *et al.* 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.* **53**, 149–156 (2002).
76. Hoesli, I. M., Surbek, D. V., Tercanli, S. & Holzgreve, W. Three dimensional volume measurement of the cervix during pregnancy compared to conventional 2D-sonography. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **64**, 115–119 (1999).
 77. Ierullo, A. M., Fernandez, S., Palacio, M., Gratacos, E. & Hernandez-Andrade, E. Cervical blood perfusion assessed using power Doppler-derived estimation of fractional moving blood volume: a reproducibility study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* vol. 38 57–61 (2011).
 78. Hernandez-Andrade, E. *et al.* Evaluation of cervical stiffness during pregnancy using semiquantitative ultrasound elastography. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **41**, 152–161 (2013).
 79. Jörn, H. Prediction of premature birth using texture analysis of the cervix. *Ultraschall Med.* **29**, (2008).
 80. Burgos-Artizzu, X. P. *et al.* Mid-trimester prediction of spontaneous preterm birth with automated cervical quantitative ultrasound texture analysis and cervical length: a prospective study. *Sci. Rep.* **11**, 7469 (2021).
 81. Kagan, K. O. & Sonek, J. How to measure cervical length. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **45**, 358–362 (2015).
 82. To, M. S., Skentou, C. A., Royston, P., Yu, C. K. H. & Nicolaides, K. H. Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical

- length: a population-based prospective study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **27**, 362–367 (2006).
83. Baños, N. *et al.* Mid-Trimester Cervical Consistency Index and Cervical Length to Predict Spontaneous Preterm Birth in a High-Risk Population. *AJP Rep* **8**, e43–e50 (2018).
 84. Park, H. S. *et al.* Addition of Cervical Elastography May Increase Preterm Delivery Prediction Performance in Pregnant Women with Short Cervix: a Prospective Study. *J. Korean Med. Sci.* **34**, e68 (2019).
 85. Fruscalzo, A., Mazza, E., Feltovich, H. & Schmitz, R. Cervical elastography during pregnancy: a critical review of current approaches with a focus on controversies and limitations. *J. Med. Ultrason.* **43**, 493–504 (2016).
 86. Shiina, T. *et al.* WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med. Biol.* **41**, 1126–1147 (2015).
 87. Patberg, E. T. *et al.* Use of cervical elastography at 18 to 22 weeks' gestation in the prediction of spontaneous preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (2021).
 88. Wozniak, S. *et al.* Elastography in predicting preterm delivery in asymptomatic, low-risk women: a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth* **14**, 238 (2014).
 89. Hernandez-Andrade, E. *et al.* Strain at the internal cervical os assessed with quasi-static elastography is associated with the risk of spontaneous preterm delivery at ≤ 34 weeks of gestation.

Journal of Perinatal Medicine vol. 43 (2015).

90. Köbbing, K. *et al.* Quantitative elastography of the uterine cervix as a predictor of preterm delivery. *J. Perinatol.* **34**, 774–780 (2014).
91. Sabiani, L. *et al.* Cervical HI-RTE elastography and pregnancy outcome: a prospective study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **186**, 80–84 (2015).
92. Hernandez-Andrade, E. *et al.* Cervical strain determined by ultrasound elastography and its association with spontaneous preterm delivery. *J. Perinat. Med.* **42**, 159–169 (2014).
93. Cannie, M. M. *et al.* Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **42**, 426–433 (2013).
94. Keepanasseril, A., Suri, V. & Bagga, R. Pre- induction sonographic assessment of the cervix in the prediction of successful induction of labour in nulliparous women. *Australian and New* (2007).
95. 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.* **46**, 377–378 (2015).
96. Dagdeviren, E. *et al.* Can uterocervical angles successfully predict induction of labor in nulliparous women? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **228**, 87–91 (2018).
97. Bouzid, A. *et al.* Sonographic landmarks to differentiate ‘false labor’ and ‘early true labor’ as a possible new application of

- ultrasound in labor ward. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* **46**, 363–366 (2017).
98. Eser, A. & Ozkaya, E. Uterocervical angle: an ultrasound screening tool to predict satisfactory response to labor induction. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* **33**, 1295–1301 (2020).
 99. Celik, E. *et al.* Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **31**, 549–554 (2008).
 100. Melamed, N. *et al.* Is measurement of cervical length an accurate predictive tool in women with a history of preterm delivery who present with threatened preterm labor? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **44**, 661–668 (2014).
 101. Glover, A. V. & Manuck, T. A. Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: A review. *Semin. Fetal Neonatal Med.* **23**, 126–132 (2018).
 102. Dziadosz, M. *et al.* Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **215**, 376.e1–7 (2016).
 103. 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.* **41**, 220–225 (2017).
 104. Farràs Llobet, A. *et al.* The uterocervical angle and its relationship with preterm birth. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* **31**, 1881–1884

(2018).

105. Zeitlin, J. *et al.* Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* vol. 120 1356–1365 (2013).
106. Hanley, J. A. & McNeil, B. J. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* **143**, 29–36 (1982).
107. Fukuda, M., Fukuda, K., Shimizu, T. & Bujold, E. Ultrasound Assessment of Lower Uterine Segment Thickness During Pregnancy, Labour, and the Postpartum Period. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* **38**, 134–140 (2016).
108. Hodges, P. W., Pengel, L. H. M., Herbert, R. D. & Gandevia, S. C. Measurement of muscle contraction with ultrasound imaging. *Muscle Nerve* **27**, 682–692 (2003).
109. Ince, O., Karaca, S. Y. & Karaca, I. M-mode Ultrasound Scan as a Potential Alternative Technique for Monitoring Uterine Contractions in Obese Patients. *Reprod. Sci.* **28**, 1989–1995 (2021).
110. Knight, J. C., Tenbrink, E., Onslow, M. & Patil, A. S. Uterocervical Angle Measurement Improves Prediction of Preterm Birth in Twin Gestation. *Am. J. Perinatol.* **35**, 648–654 (2018).
111. Lynch, T. A., Szlachetka, K. & Seligman, N. S. Second trimester uterocervical angle and spontaneous preterm birth in twins. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* **33**, 3125–3131 (2020).
112. Benito Vielba, M. *et al.* Uterocervical angle at 20 weeks: A promising predictor of spontaneous preterm birth in twin

- pregnancies. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **260**, 131–136 (2021).
113. Sur, B., Misra, S. & Dash, S. Evaluation of the anterior cervical angle of the uterus to predict spontaneous preterm birth. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology* **6**, 2323–2327 (2017).
114. Sawaddisan, R., Kor-Anantakul, O., Pruksanusak, N. & Geater, A. Uterocervical angle measurement for preterm birth prediction in singleton pregnant women with no history of preterm birth and normal cervical length: A prospective cohort study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **252**, 30–35 (2020).
115. Daskalakis, G. *et al.* Assessment of Uterocervical Angle Width as a Predictive Factor of Preterm Birth: A Systematic Review of the Literature. *Biomed Res. Int.* **2018**, 1837478 (2018).
116. Bafalı, O., Kiyak, H., İnce, O., Başkıran, Y. & Gedikbasi, A. The prediction of preterm birth threat by uterocervical angle. *Perinatal Journal* vol. 26 11–17 (2018).
117. Benito Vielba, M. *et al.* Uterocervical angle as a predictor of spontaneous preterm birth in twin pregnancies. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 1–8 (2020).
118. Farràs Llobet, A. *et al.* Prospective evaluation of the uterocervical angle as a predictor of spontaneous preterm birth. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **99**, 1511–1518 (2020).
119. Shi, W. P. *et al.* The predictive role of transperineal ultrasound measuring anterior uterocervical angle and cervical length on

- preterm birth. *Int. J. Clin. Exp. Med.* **11**, 5980–5985 (2018).
120. Hessami, K. *et al.* The Novel Ultrasonographic Marker of Uterocervical Angle for Prediction of Spontaneous Preterm Birth in Singleton and Twin Pregnancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Diagn. Ther.* 1–7 (2021).
 121. Swanson, K., Grobman, W. A. & Miller, E. S. Is Uterocervical Angle Associated with Gestational Latency after Physical Exam Indicated Cerclage? *Am. J. Perinatol.* **35**, 840–843 (2018).
 122. Knight, J. C., Tenbrink, E., Sheng, J. & Patil, A. S. Anterior uterocervical angle measurement improves prediction of cerclage failure. *J. Perinatol.* **37**, 375–379 (2017).
 123. Khamees, R. E., Khattab, B. M., Elshahat, A. M., Taha, O. T. & Aboelroose, A. A. Uterocervical angle versus cervical length in the prediction of spontaneous preterm birth in singleton pregnancy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* (2021).
 124. Yenigul, N. N. & Ercan, F. The Efficacy and Efficiency of Uterocervical Angle Measurements to Predict Preterm Labor in Idiopathic Polyhydramnios Patients: A Prospective Cohort Study. *Z. Geburtshilfe Neonatol.* (2020).
 125. Lynch, T. A., Szlachetka, K. & Seligman, N. S. Ultrasonographic Change in Uterocervical Angle is not a Risk Factor for Preterm Birth in Women with a Short Cervix. *Am. J. Perinatol.* **34**, 1058–1064 (2017).
 126. Wagner, P. *et al.* Measurement of the uterocervical angle for the prediction of preterm birth in symptomatic women. *Arch.*

Gynecol. Obstet. (2021).

127. Luechathananon, S., Songthamwat, M. & Chaiyarach, S. Uterocervical Angle and Cervical Length as a Tool to Predict Preterm Birth in Threatened Preterm Labor. *Int. J. Womens Health* **13**, 153–159 (2021).
128. Gründler, K., Gerber, B. & Stubert, J. Uterocervical angle as a predictor of preterm birth on a high-risk collective between 20 and 31 weeks of gestation: A cohort analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **99**, 1527–1533 (2020).
129. Ercan, F., Yenigul, N. N. & Baser, E. Measurement of the Uterocervical Angle for Predicting the Latent Period in Pregnancy Exhibiting Premature Membrane Rupture. *Gynecol. Obstet. Invest.* **86**, 200–208 (2021).
130. Pruksanusak, N. *et al.* Comparison of reliability between uterocervical angle and cervical length measurements by various experienced operators using transvaginal ultrasound. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* **33**, 1419–1426 (2020).
131. Mendoza Cobaleda, M., Ribera, I., Maiz, N., Goya, M. & Carreras, E. Cervical modifications after pessary placement in singleton pregnancies with maternal short cervical length: 2D and 3D ultrasound evaluation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **98**, 1442–1449 (2019).
132. Karis, J. P., Hertzberg, B. S. & Bowie, J. D. Sonographic diagnosis of premature cervical dilatation. Potential pitfall due to lower uterine segment contractions. *J. Ultrasound Med.* **10**, 83–87 (1991).

133. Yost, N. P., Bloom, S. L., Twickler, D. M. & Leveno, K. J. Pitfalls in ultrasonic cervical length measurement for predicting preterm birth. *Obstet. Gynecol.* **93**, 510–516 (1999).
134. Schnettler, W., March, M., Hacker, M. R., Modest, A. M. & Rodriguez, D. Impaired ultrasonographic cervical assessment after voiding: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* **121**, 798–804 (2013).
135. Owen, J. *et al.* Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* **286**, 1340–1348 (2001).
136. Grisso, J. A., Main, D. M., Chiu, G., Synder, E. S. & Holmes, J. H. Effects of physical activity and life-style factors on uterine contraction frequency. *Am. J. Perinatol.* **9**, 489–492 (1992).
137. Moore, T. R. Patterns of human uterine contractions: implications for clinical practice. *Semin. Perinatol.* **19**, 64–72 (1995).
138. Swift, B. E., Shah, P. S. & Farine, D. Sonographic lower uterine segment thickness after prior cesarean section to predict uterine rupture: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **98**, 830–841 (2019).
139. Sen, S., Malik, S. & Salhan, S. Ultrasonographic evaluation of lower uterine segment thickness in patients of previous cesarean section. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **87**, 215–219 (2004).

Referències no bibliogràfiques

IMATGES

- Imatge portada: Jeremy Bezanger a Unsplash
- Perfil gestant, llibreria: Janko Ferlič a Unsplash
- Pastís: Alexandra Gornago a Unsplash
- Carretera: Daniel Gonzalez a Unsplash
- Sostre de vidre: Fernando Meloni a Unsplash

SOFTWARE, WEBS I APPS

- Bloc de notes
- Paint
- Word
- Photoshop
- Adobe Acrobat
- SPSS
- R
- Visual Studio Code
- Google
- Paperpile
- Pubmed
- sci-hub
- Canva
- Infogram

Annex 1. Publicacions

Article original: The uterocervical angle and its relationship with preterm birth

Farràs Llobet A, Regincós Martí L, Higuera T, Calero Fernández IZ, Gascón Portalés A, Goya Canino MM, Carreras Moratonas E.

J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Jul;31(14):1881-1884. [doi: 10.1080/14767058.2017.1331427](https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1331427). Epub 2017 Jun 6. PMID: 28514880.

Factor d'impacte de la revista (2018): **1.569**

Rànquing en la categoria d'Obstetrícia i Ginecologia: **58/83**

Cites de la publicació a data de 07.10.2021: **29**

Article original: Prospective evaluation of the uterocervical angle as a predictor of spontaneous preterm birth

Alba Farràs Llobet, Teresa Higuera, Inés Z. Calero, Laia Regincós Martí, Nerea Maiz, María M. Goya, Elena Carreras.

Acta Obstet Gynecol Scand. 2020; 99: 1511- 1518.
<https://doi.org/10.1111/aogs.13879>

Factor d'impacte de la revista (2020): **3.636**

Rànquing en la categoria d'Obstetrícia i Ginecologia: **19/83**

Cites de la publicació a data de 07.10.2021: **3**

Article original: The overlooked impact of lower uterine segment contractions on second trimester cervical assessment

Alba Farràs, Teresa Higuera, María Goya, Inés Calero, Nerea Maiz, Elena Carreras.

Pendent de *peer review*.

Comunicacions orals

1. **El ángulo cervical anterior (ACA) y su relación con el parto prematuro.** *Alba Farràs Llobet, Laia Regincós Martí, María Teresa Higuera Sanz, Inés Zulema Calero Fernández, María Goya Canino, Elena Carreras Moratonas*

29º Congreso Nacional de Ecografía Obstétrica Ginecológica. 12-14 de mayo 2016, Valencia.

2. **Uterocervical angle as a predictor for spontaneous preterm birth: Potentialities and drawbacks.** *Farràs Llobet A, Higuera Sanz MT, Calero Fernández IZ, Regincós Martí L, Goya Canino M, Carreras Moratonas E.*

17th World Congress in Fetal Medicine. 24-28 June 2018, Athens, Greece.

<https://fetalmedicine.org/abstracts/2018/var/pdf/abstracts/2018/2992.pdf>

Pòsters

1. **Second trimester uterocervical angle as a predictor for spontaneous preterm birth.** *Farràs Llobet A, Higuera Sanz MT, Calero Fernández IZ, Regincós Martí L, Rodó Rodríguez C, Goya Canino M, Carreras Moratonas E.*

16th World Congress in Fetal Medicine. 25-29 June 2017, Ljubljana, Slovenia.

<https://fetalmedicine.org/abstracts/2017/var/pdf/abstracts/2017/2228.pdf>

2. **Uterocervical angle (UCA) as a predictor for spontaneous preterm birth.** *Alba Farràs Llobet, M^a Teresa Higuera Sanz, Inés Calero Fernández, Laia Regincós Martí, Nerea Maiz Elizaran, María Goya Canino, Elena Carreras Moratonas.*

12a Jornada Científica VHIR. 12 - 14 desembre 2018, Barcelona

3. **El impacto de las contracciones del segmento uterino inferior sobre la longitud cervical, el ángulo uterocervical y el grosor del segmento.** *Alba Farràs Llobet, M^a Teresa Higuera Sanz, María Goya Canino, Inés Calero Fernández, Nerea Maiz Elizaran, Elena Carreras Moratonas.*

36 Edición Nacional Formación SEGO. 19-22 Octubre 2021, Murcia.

4. **Las contracciones del segmento uterino inferior como pitfall en el diagnóstico de placenta previa o placenta baja en segundo trimestre.** *Alba Farràs Llobet, M^a Teresa Higuera Sanz, María Goya Canino, Inés Calero Fernández, Nerea Maiz Elizaran, Elena Carreras Moratonas.*

36 Edición Nacional Formación SEGO. 19-22 Octubre 2021, Murcia.

Annex 2. Documentació associada als estudis



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

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

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

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron,
en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en
sesión ordinaria nº 260 el pasado 22 de julio de 2016 y evaluó el proyecto de
investigación PR(AMI)238/2016 presentado con fecha 01/07/2016, titulado “*Valoración*

del ángulo úterocervical como posible predictor del parto prematuro espontáneo.” que tiene como investigador principal a la Dra. Alba Farras Llobet del Servicio de Obstetricia y Ginecología de nuestro Centro.

Y que tras emitir un informe aprobado condicionado en dicha reunión y evaluar la documentación recibida posteriormente en respuesta a este informe

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

DICTAMEN FAVORABLE

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

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Segarra Sarries, Joan. Abogado
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química



Vocales: Armadans Gil, Lluís. Médico
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
Balasso, Valentina. Médico
Cucurull Folguera, Esther. Médico Farmacóloga
Latorre Arteche, Francisco. Médico
De Torres Ramírez, Inés M. Médico
Fernández Liz, Eladio. Farmacéutico de Atención Primaria
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga
Guardia Massó, Jaume. Médico
Joshi Jubert, Nayana. Médico
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
Iavecchia, María Luján. Médico Farmacólogo
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
Sánchez Raya, Judith. Médico
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
Vargas Blasco, Víctor, Médico

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

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

Lo que firmo en Barcelona a 4 de agosto de 2016

MIREIA
NAVARRO
SEBASTIAN

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO
SEBASTIAN
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES,
ou=Vegeu <https://www.catcert.cat/veridCAT>
(C03, ou=Serveis Publics de Certificacio
CPUSA-2, sn=NAVARRO SEBASTIAN,
givenName=MIREIA, serialNumber=38121226Z,
cn=MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Fecha: 2016.08.08 10:47:53 +02'00'

Sra. Mireia Navarro
Secretaria CEIm



Información al paciente para un estudio de evaluación diagnóstica

Proyecto de investigación titulado: **Valoración del ángulo útero-cervical como posible predictor del parto prematuro espontáneo.**

Investigador principal: **Alba Farràs Llobet**

Servicio: **Unidades de medicina fetal y materno-fetal**

Objetivos:

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

Beneficios:

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la evaluación del ángulo útero-cervical como posible marcador ecográfico de parto prematuro podría, en un futuro, facilitar la detección de gestantes en riesgo y disminuir los problemas asociados a esta condición.

Procedimientos del estudio:

Si decide participar, se realizará una medición adicional durante la exploración ecográfica.

Molestias y posibles riesgos:

No supone ningún riesgo adicional para usted o su bebé.

Únicamente habrá una breve prolongación de la duración de la exploración ecográfica para realizar la medición (menos de un minuto).

Si su parto se da fuera del Hospital Vall d'Hebron puede ser que los investigadores deseen comunicarse telefónicamente con usted en el futuro para conocer el día en que ha tenido lugar el parto y el tipo de parto.

Protección de datos personales:

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por el investigador principal, o por una institución designada por éste. El acceso a dicha información quedará restringido al investigador principal, o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, la Dra. Alba Farràs del Servicio de obstetricia.

Tel. 934893134.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.



Consentimiento informado

Título del estudio: Valoración del ángulo úterocervical como posible predictor del parto prematuro espontáneo.

Yo, _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado y he podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con alguna de las doctoras del equipo investigador (Dra. Higuera, Dra. Calero, Dra. Goya, Dra. Farràs o Dra. Regincós)

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha y firma del participante

Fecha y firma del investigador

Puede ser que los investigadores deseen comunicarse con usted en el futuro para obtener más información acerca de usted o su familia. No se espera que ocurra en todos los casos ni se espera que ocurra con frecuencia con ningún participante en particular. Por favor, indique si da o no su permiso para futuras comunicaciones.

Doy permiso para que en el futuro se comuniquen conmigo para propósitos de investigación:

Sí

NO



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

Sra. Mireia Navarro Sebastián, Secretaria del COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS del Hospital Universitari Vall d'Hebron,

CERTIFICA

Que el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 468 el pasado 11/12/2020 y evaluó la enmienda relevante, del proyecto de investigación **PR(AMI)238/2016** titulado “*Valoración del ángulo útero-cervical como posible predictor del parto prematuro espontáneo.*” que tiene como investigador principal a la Dra. Alba Farràs Llobet del Servicio de Obstetricia y Ginecología de nuestro Centro.

Versión de documentos:

HIP/CI	versión 2.1 del 19/11/2020
Memoria de Proyecto	versión 2 del 05/10/2020

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

Aprobado

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

- **Presidente:**
SOLEDAD GALLEGU MELCÓN - Médico
- **Vicepresidente:**
JOAN SEGARRA SARRIES - Abogado
- **Secretario:**
MIREIA NAVARRO SEBASTIAN - Química
- **Vocales:**
LLUIS ARMADANS GIL - Médico
- FERNANDO AZPIROZ VIDAUR - Médico



- VALENTINA BALASSO - Médico
- INES M DE TORRES RAMÍREZ - Médico
- ELADIO FERNÁNDEZ LIZ - Farmacéutico Atención Primaria
- INMACULADA FUENTES CAMPS - Médico Farmacólogo
- JAUME GUARDIA MASSÓ - Médico
- JUAN CARLOS HORTAL IBARRA - Profesor de Universidad
- MARIA LUJAN IAVECCHIA - Médico Farmacólogo
- ALEXIS RODRIGUEZ GALLEGO - Médico Farmacólogo
- JUDITH SANCHEZ RAYA - Médico
- MARTA SOLÉ ORSOLA - Personal de Enfermería
- PILAR SUÑÉ MARTÍN - Farmacéutica Hospital
- VÍCTOR VARGAS BLASCO - Médico
- ESTHER CUCURULL FOLGUERA - Médico Farmacólogo
- GLORIA GÁLVEZ HERNANDO - Personal de Enfermería
- ORIOL ROCA GAS - Médico
- ESPERANZA ZURIGUEL PEREZ - Personal de Enfermería
- ANA BELÉN ESTÉVEZ RODRÍGUEZ - Abogada experta en protección de datos

En dicha reunión del Comité de Ética de Investigación con Medicamentos se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

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

MIREIA
NAVARRO
SEBASTIAN

Firmado digitalmente por
MIREIA NAVARRO
SEBASTIAN
Fecha: 2020.12.11 14:58:08
+01'00'

Sra. Mireia Navarro

Secretaria técnica CEIM HUVH



Proyecto de investigación titulado: **Valoración del ángulo útero-cervical como posible predictor del parto prematuro espontáneo.**

Investigador principal: **Alba Farràs Llobet**
Servicio: **Unidades de medicina fetal y maternofetal**

Objetivos:

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

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

Beneficios:

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la evaluación del ángulo útero-cervical como posible marcador ecográfico de parto prematuro podría, en un futuro, facilitar la detección de gestantes en riesgo y disminuir los problemas asociados a esta condición.

Procedimientos del estudio:

Si decide participar, se realizarán mediciones adicionales durante la exploración ecográfica.

Molestias y posibles riesgos:

No supone ningún riesgo adicional para usted o su bebé.

Únicamente habrá una breve prolongación de la duración de la exploración ecográfica transvaginal para realizar las mediciones. En algunos casos las mediciones se podrán realizar en dos tiempos, una al principio de la ecografía y otra a los 20 minutos.

Si su parto se da fuera del Hospital Vall d'Hebron puede ser que los investigadores deseen comunicarse telefónicamente con usted en el futuro para conocer el día en que ha tenido lugar el parto y el tipo de parto.

Protección de datos personales:

De acuerdo con la normativa vigente europea y nacional de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio.

En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a dicha información quedará restringido al personal del Servicio de Obstetricia del Hospital Vall d'Hebron, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con los derechos que le confiere la normativa vigente en Protección de datos de Carácter Personal podrá ejercer los derechos de acceso, rectificación, limitación de tratamiento, supresión,



portabilidad y oposición, dirigiendo su petición al investigador principal del estudio o al Delegado de protección de datos(dpd@ticsalutsocial.cat).

Desde la Unidad Legal de la Fundació Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron resolveremos todas las dudas, quejas, aclaraciones, sugerencias y atenderemos al ejercicio de los derechos a través del correo electrónico: lopd@vhir.org , o por correo postal a: Paseo Vall d'Hebrón 119-129, Edificio Mediterránea 2ª Planta, -08035 Barcelona-. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque deje de participar en el ensayo para garantizar la validez de la investigación. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque deje de participar en el estudio para garantizar la validez de la investigación. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Sólo se transmitirán a terceros los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información como nombre y apellidos, iniciales, dirección, o nº de la seguridad social. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país. Si quiere saber más al respecto, puede consultar con el investigador principal o contactar con el

Delegado de Protección de Datos.

Se adoptarán las medidas pertinentes para garantizar la protección de su privacidad y no se permitirá que sus datos se crucen con otras bases de datos que pudieran permitir su identificación.

Participación voluntaria y derecho de revocación del consentimiento:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con la investigadora responsable, la Dra. Alba Farràs Llobet del Servicio de Obstetricia.

Tel. 934893134



Consentimiento informado

Título del estudio: Valoración del ángulo úterocervical como posible predictor del parto prematuro espontáneo.

Yo,

He leído la hoja de información que se me ha entregado y he podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con alguna de las doctoras del equipo investigador (Dra. Higuera, Dra. Calero, Dra. Goya, Dra. Farràs).

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha y firma del participante

Fecha y firma del investigador

Puede ser que los investigadores deseen comunicarse con usted en el futuro para obtener más información acerca de usted o su familia. No se espera que ocurra en todos los casos ni se espera que ocurra con frecuencia con ningún participante en particular. Por favor, indique si da o no su permiso para futuras comunicaciones.

Doy permiso para que en el futuro se comuniquen conmigo para propósitos de investigación:

Sí

NO