

**Título: Traducción y comentarios sobre el artículo "Comparación del uso de Pesario con Progesterona vaginal para la prevención del parto pretérmino en pacientes con gestación gemelar y longitud cervical menor de 38 mm"**

Nombre revisor: Ana Monfort Quintana. Hospital General de Villalba

**1. - Artículo Original:**

"Pessary Compared With Vaginal Progesterone for the Prevention of Preterm Birth in Women With Twin Pregnancies and Cervical Length Less Than 38 mm"

A Randomized Controlled Trial Vinh Q. Dang, MD, Linh K. Nguyen, MD, Toan D. Pham, BSc, Yen T. N. He, MD, Khang N. Vu, MD, Minh T. N. Phan, MD, Thanh Q. Le, MD, Cam H. Le, MD, PhD, Lan N. Vuong, MD, PhD, and Ben W. Mol, MD, PhD.

© 2019 by the American College of Obstetricians and Gynecologists. Published by Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved. ISSN: 0029-7844/19

Obstet Gynecol 2019;133:459–67 VOL. 133, NO. 3, MARCH 2019

**2.- Resumen del Artículo:**

Las pacientes con gestación gemelar tienen mayor riesgo de parto prematuro. En 2013 en EEUU el 50% de las gestaciones gemelares tuvieron un parto antes de la semana 37 y el 11% antes de la semana 32.

El acortamiento cervical en el 2º Trimestre es un factor de riesgo independiente para parto pretérmino por tanto la gestación gemelar con acortamiento cervical presenta un alto riesgo para parto prematuro.

Para reducir el alto riesgo de PP en esta población se ha propuesto el empleo de progesterona vaginal así como el pesario cervical.

Un estudio controlado y randomizado sugiere que la progesterona vaginal potencialmente reduce el riesgo de PP así como las complicaciones neonatales en mujeres con gestación gemelar y acortamiento cervical. El pesario no reduce el riesgo de PP en mujeres no seleccionadas con gestación gemelar pero sí que parece reducir dicho riesgo en mujeres con acortamiento cervical.

Se realiza un estudio controlado y randomizado para comparar la eficacia de ambas intervenciones en mujeres con gestación gemelar y acortamiento cervical.

**3. - Metodología:**

Estudio controlado y randomizado. Selección de mujeres asintomáticas con gestación gemelar entre las semanas 16 y 22 de gestación.

Se realiza medición de longitud cervical por eco y exploración vaginal para descartar RPM y vaginitis aguda de forma rutinaria.

Se data la gestación en función de última regla y se confirma por la medida de CRL del gemelo mayor por ecografía de 1er Trimestre si gestación espontánea o por la fecha de transferencia o inseminación si gestación por TRA.

La medición de la longitud de Cx se realiza por vía TV por 2 ecografistas acreditados.

Como criterios de inclusión para participar en el estudio se establece gestantes con longitud cervical inferior a 38 mm independientemente de la corionicidad de la gestación.

Las gestantes que presentan STFF, un óbito fetal, alguna anomalía congénita mayor en uno de los fetos o antecedente de cirugía cervical, cerclaje previo, parto prematuro con o sin RPM o secreción vaginal importante, vaginitis o cervicitis aguda o edad menor de 18 años fueron excluidas para el estudio.

Se establece el punto de corte en 38 mm basado en un estudio previo que establecía que las pacientes con longitud cervical inferior al Percentil 25 (38mm) el uso de pesario se asociaba a una reducción en la tasa de prematuridad así como una mejoría en los resultados perinatales en comparación con las pacientes que no fueron tratadas.

Las pacientes fueron randomizadas con una ratio de 1:1. La randomización fue realizada por un programa. No fue posible realizar estudio ciego debido a la naturaleza de la intervención.

Independientemente de la randomización las pacientes fueron seguidas y manejadas acorde a protocolos previos.

En el grupo de pesario la colocación se realiza por un especialista Senior (pesario de Arabin) durante la semana siguiente a la randomización. El tamaño del pesario se determina en el momento de realizar la especuloscopia. Se procede a la retirada del pesario en caso de RPM, sangrado vaginal activo, otros signos de trabajo de parto pretérmino o severo discomfort.

En el grupo de Progesterona, se administran 400 mg vía vaginal cada 24 horas por la noche iniciando el tratamiento el mismo día de la randomización. La gestante cumplimenta un documento para confirmar la administración diaria de la Progesterona. Se evalúan posibles efectos adversos a los 14 días del inicio del tratamiento y posteriormente en cada visita. La medición del cérvix (Cx) no se realiza posteriormente de rutina. Si se objetiva un acortamiento del Cx se toman medidas adicionales al estudio. En cada visita se comprueba la adherencia al tratamiento en base al documento cumplimentado diariamente por la paciente y al número de pastillas empleadas. Se definen pacientes adheridas si la tasa de cumplimiento es superior al 80% (calculado en base a N° de dosis utilizadas y N° de dosis que debieran haberse utilizado).

La intervención finaliza a las 36 semanas de gestación o en el momento del parto en caso de PP.

Los primeros resultados que se registraron fueron la tasa de parto pretérmino ocurrido antes de la semana 34. Los siguientes resultados registrados fueron la muerte fetal antes de las 24, 28 y 37 semanas de gestación, inducción de parto, uso de tocolíticos y corticoterapia, días de ingreso por APP, episodios de coriamnionitis así como efectos adversos maternos (secreción vaginal, fiebre, vaginitis, dolor, recambio de pesario) y morbilidad materna. También se registró el peso al nacimiento (menor de 1500, menor de 2500), anomalías congénitas diagnosticadas posteriormente a la randomización, puntuación Apgar, necesidad de UCI NN, Hemorragia intraventricular, Distres respiratorio, enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal y muerte perinatal.

Históricamente la tasa de parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación en gestación gemelar con longitud Cx menor de 38 mm y tratada con Progesterona 400mg vaginal era del 28.4%.

La hipótesis nula era que no había diferencias en la tasa de parto pretérmino antes de las 34 semanas en ambos grupos.

La hipótesis alternativa era que la diferencia absoluta en la tasa de parto pretérmino antes de las 34 semanas sería del 10% en ambos grupos.

Se calculo un tamaño muestral de reclutamiento inicial que tuvo que reducirse un 14% dado que el número de pacientes con longitud Cx menor a 38 mm era inferior al previsto por lo que se reclutaron 290 pacientes.

Definen malos resultados perinatales a los siguientes resultados: muerte fetal perinatal, displasia pulmonar, hemorragia intraventricular, Sd.distrés respiratorio, enterocolitis necrotizante, o sepsis neonatal.

#### **4.- Resultados:**

Entre marzo 2016 y junio 2017 se valoraron a 1113 pacientes de las cuales 444 (39.9%) presentaban una longitud Cx inferior a 38 mm.

300 pacientes cumplían criterios de inclusión y consintieron participar en el estudio.

El seguimiento de las pacientes finalizó en noviembre 2017.

En el grupo de Progesterona (149 pacientes) 144 (97%) tuvo adherencia al tratamiento. Posteriormente a la randomización 7 pacientes recibieron tratamiento adicional debido a que presentaron acortamiento Cx (6 cerclaje y 1 pesario)

Una paciente del grupo pesario recibió tratamiento adicional con Progesterona.

En 14 pacientes del grupo pesario se administró tratamiento antibiótico por ITU asintomática y en 12 pacientes del grupo Progesterona.

3 pacientes no fueron incluidas en el análisis final debido a pérdida de seguimiento.

- Parto pretérmino antes de las 34 semanas:
  - 24 pacientes (16%) grupo pesario.
  - 33 pacientes (22%) grupo Progesterona.
- El porcentaje de pacientes con parto posterior a las 34 semanas no presentaba diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos.
- El riesgo de parto pretérmino antes de las 37 semanas si que fue significativamente inferior en el grupo pesario.
- No hubo diferencias significativas en el peso medio del RN, sinembargo el grupo pesario redujo significativamente las tasas de bajo peso, ingresos en UCI neonatal y número de RN con malos resultados perinatales.
- El punto de corte de la longitud Cx para los percentiles 25, 50 y 75 fue de 28,32 y 35 mm respectivamente.
- La interacción entre longitud Cx y efecto del tratamiento recibido en relación al parto pretérmino antes de las 34 semanas de gestación no fue estadísticamente significativo pero sí que fue significativa la interacción entre longitud Cx y la tasa de malos resultados obstétricos.
- Las pacientes con Longitud Cx inferior a 28 mm presentaban características similares en ambos grupos. En este subgrupo las pacientes grupo pesario asociaron una disminución estadísticamente significativa del riesgo de PP antes de la semana 34, de la semana 37 y de malos resultados perinatales. La tasa acumulativa de parto antes de las 34 semanas no fue estadísticamente significativa en ambos grupos.
- Las pacientes grupo pesario con longitud cervical entre percentiles 25 y 50 redujeron de forma significativa en número de RN con malos resultados perinatales-
- Las pacientes con longitud Cx entre percentiles 50-75 y 75 o superior las tasas de PP antes de la 28,34 o 37 semanas y la tasa de malos resultados perinatales fue comparable en ambos grupos.

#### **5. Discusión:**

Los resultados demuestran que no hay una disminución significativa en la tasa de parto pretérmino antes de las 34 semanas en pacientes con gestación gemelar y longitud Cx menor a 38 mm en ambos grupos. Sin embargo sí que podría detectar una gran

disminución en el riesgo de parto pretérmino y sí que observó una reducción significativa de malos resultados perinatales con el uso de pesario.

Otro estudio (Liem et al) encontró que el uso de pesario se asociaba a una reducción del riesgo de PP antes de las semanas 28 y 32 pero no antes de la 37 en pacientes con gestación gemelar y Longitud cervical menor de 38 mm.

En el estudio presente se observó una reducción de la morbilidad neonatal pero no de la mortalidad perinatal.

Esta discrepancia de los 2 estudios puede ser debida al hecho de que se comparan dos intervenciones y no se realizan comparaciones con placebo o no intervención.

A pesar de que la efectividad de las dos intervenciones es discutible el estudio demuestra la ausencia de efectos negativos con ambos tratamientos. La intención es comparar las dos intervenciones con el conocimiento que las dos son mejor que la no intervención o el uso de placebo.

Con la excepción de que las pacientes del grupo pesario presentan mayor secreción vaginal, las tasas de otros efectos secundarios incluidos disconfort y dolor fue similar en ambos grupos. Cada vez hay más datos que demuestran la ausencia de efectos negativos en el desarrollo neurológico y en la salud del neonato con el empleo de progesterona. Así mismo un estudio demuestra la ausencia de efectos adversos en el desarrollo neurológico en los niños a los 3 años de seguimiento con el uso de Pesario.

También se ha comparado la efectividad de ambos tratamientos en un subgrupo según la longitud Cx. Las pacientes con longitud Cx entre percentil 25 y 50 parece ser más eficaz el uso de pesario que la progesterona, siendo aún más eficaz en aquéllas con longitud Cx inferior al percentil 25. Estos resultados fueron también obtenidos en el estudio de Liem.

Como fortaleza del estudio destacar que es un estudio randomizado, con baja tasa de pérdidas en el seguimiento y con un limitado número de investigadores implicados en la medición de la Longitud Cx e inserción del pesario. Así mismo la dosis de 400 mg de progesterona es una dosis baja para una gestación gemelar.

Como limitaciones al estudio reseñar:

- Se realiza en un único centro, que la mayoría de las gestantes proceden de TRA, son nulíparas, alto nivel educación, IMC bajo y edad media de 32 años.
- No es un estudio doble ciego dada la naturaleza de la intervención. Para minimizar los errores se realiza un manejo similar de las gestantes y la asistencia neonatal la realizan especialistas desconocedores de la asignación previa de la gestante.
- Ninguna paciente con longitud Cx inferior a 18 mm fue reclutada por lo que los resultados pueden no ser aplicables a pacientes con longitud menor de 18 mm.
- La reducción en el tamaño muestral puede afectar a la potencia del estudio.

6. Conclusión:

- El estudio randomizado muestra que el uso de pesario cervical y progesterona vaginal 400 mg diarios presentan resultados similares en la tasa de parto pretérmino antes de las 34 semanas en pacientes con gestación gemelar y longitud cervical menor a 38 mm.
- En el subgrupo de mujeres con longitud Cx inferior a 28 mm puede haber mayor beneficio con el uso de pesario vs progesterona.

