

Centro UC
Evidencias



INFORME DE SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES
Guía de Práctica Clínica Prevención del Parto Prematuro 2017

Índice

INTRODUCCIÓN.....	2
MÉTODOS.....	2
Formato de la Tabla SoF.....	3
RESULTADOS.....	4
Pregunta 1.- Aspirina iniciada precozmente en mujeres.....	4
Pregunta 2- Progesterona vaginal para embarazadas de 20+0 a 24+6 con cérvix menor de 25 mm	14
Pregunta 3.- Cervicometría en embarazo único asintomático	17
Pregunta 4.- Interrupción del embarazo versus manejo expectante para mujeres embarazadas de pretérmino con menos de 37 semanas	22
Pregunta 5.- Progesterona vaginal para embarazadas con antecedentes de parto prematuro	29

INTRODUCCIÓN

La síntesis de evidencia constituye una etapa fundamental dentro del desarrollo de una guía de práctica clínica. Tanto la realización de metanálisis como la elaboración de tablas *Summary of Findings* con el método GRADE requieren de profesionales con experticia en estadística y epidemiología clínica y transferencia del conocimiento.

A solicitud del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), el Centro de Evidencia UC llevó a cabo el análisis de la evidencia científica recopilada a través de la plataforma Living Overview of the Evidence de Epistemonikos (<https://love.epistemonikos.org/#/diseases/594c4619eadaf2ec9627a5cb/about>), para proceder a su síntesis y luego a la elaboración de tablas de resumen de resultados (*Summary of Findings Tables*) con el método GRADE.

Se recibió un total de 5 preguntas, las cuales fueron entregadas por parte del MINSAL, provenientes del trabajo previo entre el equipo metodológico de MINSAL y de expertos temáticos convocados con dicho propósito.

MÉTODOS

La elaboración de las tablas de evidencia se genera de forma estandarizada y replicable siguiendo la siguiente secuencia.

- 1- **Análisis de preguntas y obtención de texto completo de artículos incluidos:** Se analizaron las preguntas y se realizaron sugerencias de mejoras que fuesen pertinentes en aras de resguardar la calidad del proceso. Se revisaron todos los estudios primarios identificados en la búsqueda (aleatorizados si es que estos son suficientes) y se obtuvieron los textos completos de los artículos relevantes identificados para realizar la síntesis de evidencia.
- 2- **Extracción de datos.** Para este proceso, se utilizó una plantilla de extracción de datos alojada en una nube, la cual ya ha sido utilizada y probada en otros proyectos. Esta planilla estándar fue adecuada para este proyecto específico.
Los datos se extrajeron de dos fuentes diferentes (por duplicado), como resguardo para la minimización de errores y sesgo:
 - a. *Extracción desde revisiones sistemáticas:* Se extrajeron los datos directamente desde lo que las revisiones sistemáticas reporten haber encontrado y analizado en los estudios primarios. Por ejemplo, desenlaces, riesgo de sesgo de los estudios primarios y datos necesarios para reconstruir un metanálisis. Estos datos se procesaron a través del programa RevMan.
 - b. *Se extrajo la misma información directamente desde los estudios primarios.*

En caso de encontrarse discrepancias de los datos, estas fueron resueltas a través de un análisis de la situación y acuerdo entre a lo menos dos miembros del equipo del proyecto.

- 3- Evaluación del riesgo de sesgo de estudios incluidos.** La evaluación del riesgo de sesgo se realizó en duplicado:
- Analizando las evaluaciones de riesgo de sesgo descritas por las revisiones sistemáticas.
 - Evaluando directamente a través de una metodología estandarizada, validada y reproducible el riesgo de sesgo de cada estudio primario incluido.
- Los detalles de estas evaluaciones se consignaron en plantilla específica para ese propósito.
- 4- Metanálisis.** Cada vez que fuese factible se generó un metanálisis con la información extraída de los estudios primarios y las revisiones sistemáticas. Éste se confeccionó a través de un procedimiento estándar y validado utilizando el software RevMan.
- 5- Tabla resumen de evidencia (Summary of findings (SoF)).** Se construyó una tabla de resumen con los principales resultados de la revisión de la evidencia para cada pregunta definida. Esta tabla se elaboró de acuerdo a los requerimientos del MINSAL, es decir, utilizando como base la metodología GRADE. La estructura de la tabla corresponde a la de una tabla SoF (Summary of findings).
- Se adjuntó un formato sugerido, basado en los últimos artículos del método GRADE y evaluación de experiencia de usuarios. Se dejó a decisión del MINSAL la decisión final de cuál seleccionar. Las tablas SoF fueron desarrolladas por el equipo a cargo del proyecto y cada una de ellas será visada por un investigador senior quien posee vasta experiencia en el desarrollo de estos instrumentos. Todos los cálculos matemático-estadísticos serán realizados a través de los programas RevMan y GRADE.
- 6- Tabla GRADE a formato GDT GRADE pro.** Una vez terminadas las tablas de evidencia GRADE en el formato definido en el paso previo, se generará su equivalente en el software GDT GRADE pro, manteniendo todos los datos destacados por el solicitante.

FORMATO DE LA TABLA SoF

La tabla se desarrolló en español y con siguiente formato:

- Primera columna: Desenlaces.
- Segunda columna: Efecto relativo y su intervalo de confianza 95%, número de participantes y número de estudios.
- Tercera columna: Efecto absoluto esperado en el grupo SIN la intervención expresado como frecuencia natural por 1000 individuos.
- Cuarta columna: Efecto absoluto esperado en el grupo CON la intervención expresado en frecuencia natural por 1000 individuos.
- Quinta columna: Diferencia absoluta esperada entre el grupo SIN y CON la intervención expresado en frecuencia natural por 1000 individuos más su correspondiente intervalo de confianza 95%
- Sexta columna: evaluación de la certeza de la evidencia siguiendo el método GRADE.
- Séptima columna: mensaje clave respecto del efecto de la intervención.

Si la certeza de la evidencia es distinta de ALTA, se incluyó una nota al pie de la tabla explicando claramente el criterio que se usó para disminuirla.

RESULTADOS

PREGUNTA 1.- ASPIRINA INICIADA PRECOZMENTE EN MUJERES

Pregunta solicitada: En embarazadas menores de 16 semanas de edad gestacional con alto de riesgo de parto prematuro no idiopático, ¿Se debe usar aspirina en comparación a no dar?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población

Mujeres embarazadas de 16 semanas

Intervención

Aspirina

Comparación

Placebo

Desenlace (outcome)

Parto prematuro, pre-eclampsia, mortalidad perinatal

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 18 revisiones sistemáticas, que en conjunto incluyen 92 estudios primarios, de los cuales 85 son ensayos controlados aleatorizados pertinentes a la pregunta específica.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	18 [1-18]
Estudios primarios	85 ensayos [19-103]

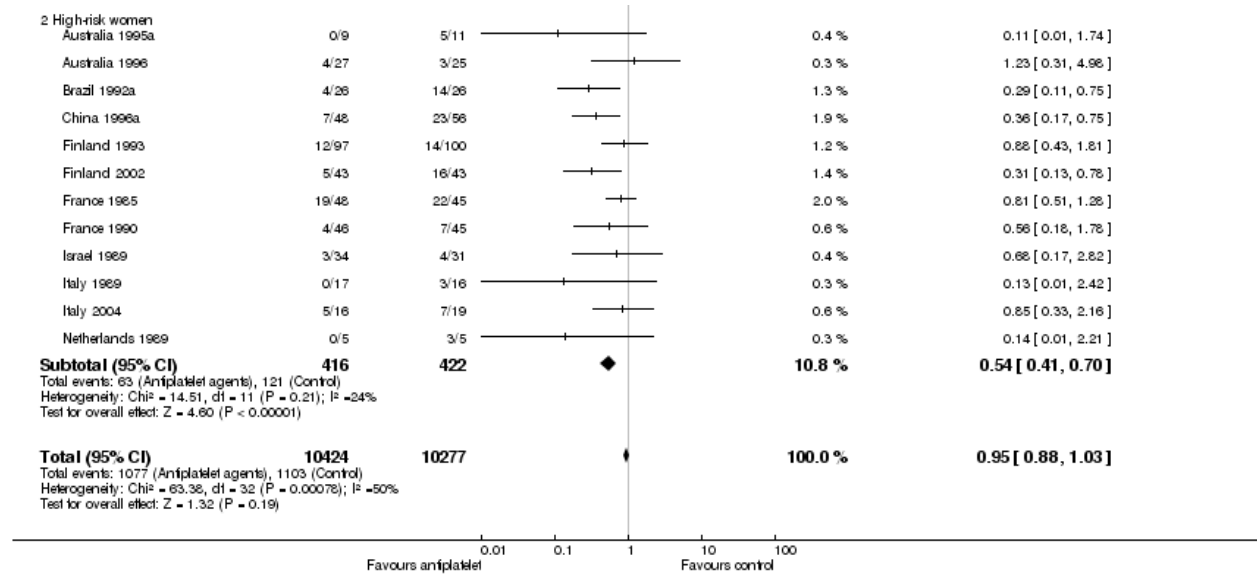
[Link a la pregunta en L-OVE](#)

Estimador del efecto

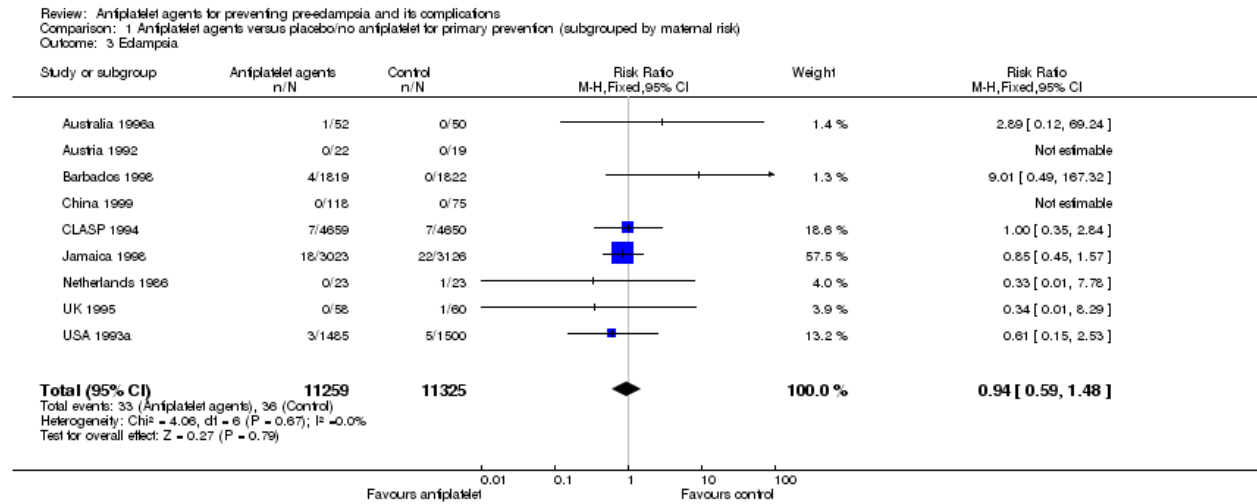
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia (Ver detalle en: [Antiplaquetarios solos para la prevención de preeclampsia](#)). Una de las revisiones sistemáticas identificadas [12] contiene la mayoría de los ensayos relevantes. Se realizó un análisis de los estudios no incluidos por esta, concluyendo que todos fueron explícitamente excluidos por diseño, por utilizar cointervenciones, o por no presentar los desenlaces clínicos de interés. Debido a esto, se decidió utilizar los estimadores del efecto reportados en ella, en particular del análisis por subgrupo de alto y moderado riesgo. Se presentan ambos escenarios en la medida de lo posible.

Metanálisis

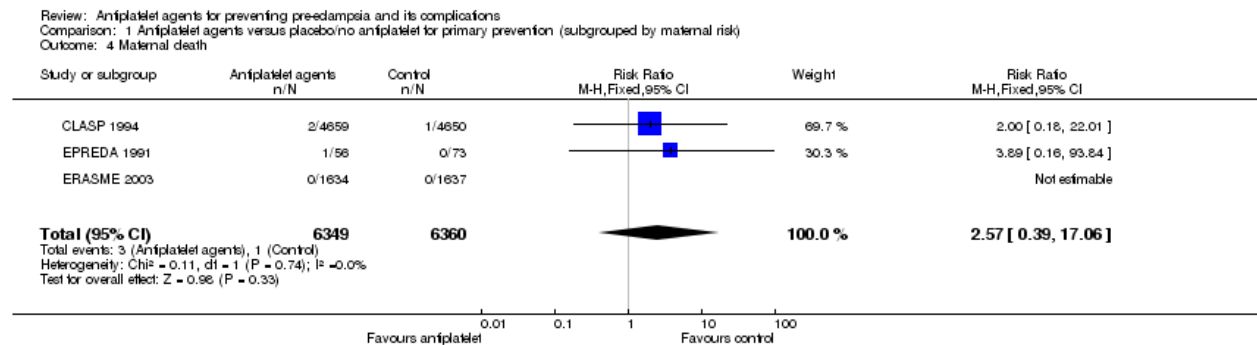
Hipertensión gestacional



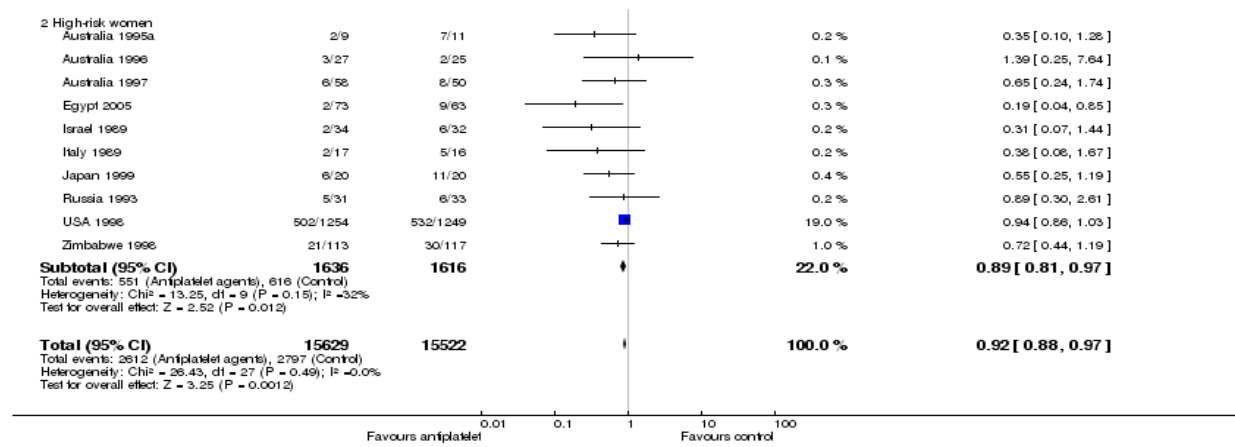
Eclampsia



Mortalidad materna



Parto prematuro



Mortalidad neonatal

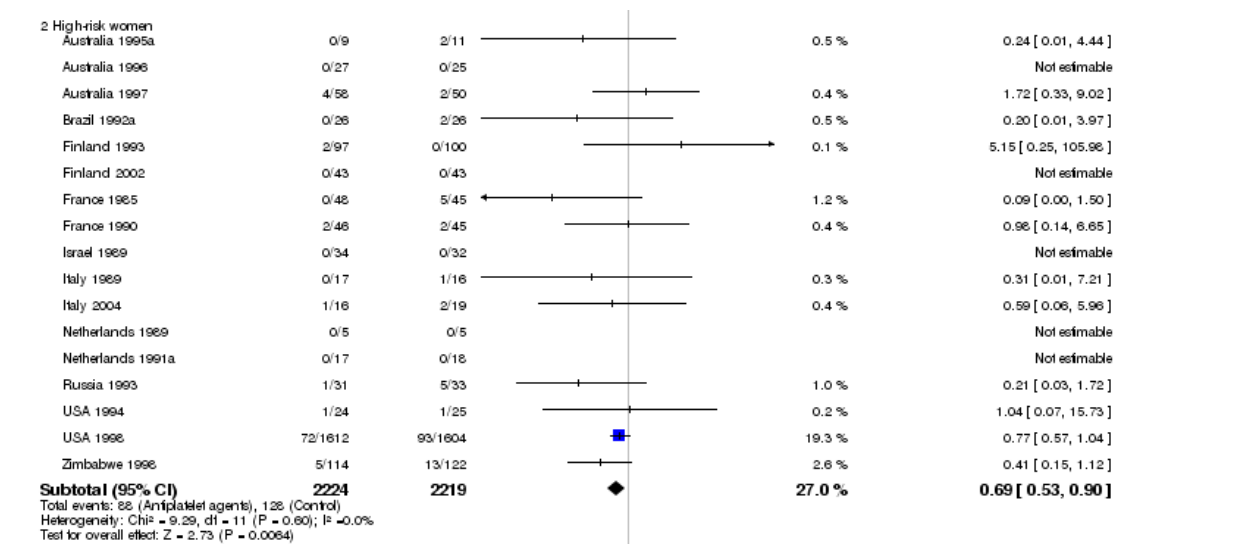


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

Aspirina precoz en mujeres con alto riesgo de parto prematuro						
Pacientes	Mujeres embarazadas con alto riesgo de parto prematuro					
Intervención	Aspirina					
Comparación	Placebo					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN aspirina	CON aspirina	Diferencia (IC 95%)		
Hipertensión gestacional	RR 0,54 (0,41 a 0,70) (12 ensayos/ 838 pacientes) [12]	287 por 1000	155 por 1000	Diferencia: 132 pacientes menos por 1000 (169 menos 86 a menos)	⊕⊕⊕⊕ ³ Alta	La aspirina disminuye la incidencia de hipertensión gestacional.
Eclampsia	RR 0,94 (0,59 a 1,48) (9 ensayos/ 22584 pacientes) [12]	3 por 1000	3 por 1000	Diferencia: 0 pacientes por 1000 (1 menos a 2 más)	⊕⊕○○ ^{1,2,3} Baja	La aspirina podría tener poco o nulo efecto en la incidencia de eclampsia
Mortalidad materna	RR 2,57 (0,39 a 17,06) (3 ensayos/ 12709 pacientes) [12]	0 por 1000	0 por 1000	Diferencia: 0 pacientes por 1000 (0 a 3 más)	⊕⊕⊕○ ^{1,3} Moderada	El uso de aspirina probablemente no impacta en la mortalidad materna
Parto prematuro (< 37 semanas)	RR 0,89 (0,81 a 0,97) (10 ensayos/ 3252 pacientes) [12]	381 por 1000	339 por 1000	Diferencia: 42 pacientes menos por 1000 (72 menos a 11 menos)	⊕⊕⊕⊕ ³ Alta	La aspirina disminuye la incidencia de parto prematuro
Mortalidad neonatal y fetal	RR 0,69 (0,53 a 0,90) (17 ensayos/ 4443 pacientes) [12]	58 por 1000	40 por 1000	Diferencia: 18 pacientes menos por 1000 (27 menos a 6 menos)	⊕⊕⊕⊕ ³ Alta	La aspirina disminuye la mortalidad neonatal y fetal

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **SIN aspirina** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON aspirina** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por indirecta, ya que el estimador de efecto proviene de la población de cualquier mujer embarazada y no exclusivamente de mujeres de alto riesgo, escenarios que el panel de expertos considera diferentes.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que a cada extremo del intervalo de confianza pudiese conllevar una decisión diferente.

³ Se decidió no disminuir certeza de evidencia por riesgo de sesgo, pese a que algunos ensayos presentaban secuencia de aleatorización no clara, ya que la mayoría de los ensayos grandes presentaban menor sesgo.

Fecha de elaboración de la tabla: 8 de Mayo de 2018

Referencias

1. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369(9575):1791-8.
2. Bergeron TS, Roberge S, Carpentier C, Sibai B, McCaw-Binns A, Bujold E. Prevention of Preeclampsia with Aspirin in Multiple Gestations: A Systematic Review and Meta-analysis. *American journal of perinatology*. 2016;33(6):605-10.
3. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguère Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada : JOGC*. 2009;31(9):818-26.
4. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116(2 Pt 1):402-14.
5. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2001;322(7282):329-33.
6. Gan J, He H, Qi H. Preventing preeclampsia and its fetal complications with low-dose aspirin in East Asians and non-East Asians: A systematic review and meta-analysis. *Hypertension in pregnancy*. 2016;35(3):1-10.
7. Henderson JT, Whitlock EP, O'Conner E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews*. 2014;
8. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the u.s. Preventive services task force. *Annals of internal medicine*. 2014;160(10):695-703.
9. Imperiale TF, Petrusis AS. A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *JAMA*. 1991;266(2):260-4.
10. Jabeen M, Yakoob MY, Imdad A, Bhutta ZA. Impact of interventions to prevent and manage preeclampsia and eclampsia on stillbirths. *BMC public health*. 2011;11 Suppl 3:S6.
11. Kozier E, Costei AM, Boskovic R, Nulman I, Nikfar S, Koren G. Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: meta-analysis. *Birth defects research. Part B, Developmental and reproductive toxicology*. 2003;68(1):70-84.
12. Lelia Duley, David J Henderson-Smart, Shireen Meher, James F King. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2007;(2):CD004659.
13. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;216(2):110-120.e6.
14. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013;41(5):491-9.
15. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, Ebrashy A, Bujold E. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal diagnosis and therapy*. 2012;31(3):141-6.
16. Xu TT, Zhou F, Deng CY, Huang GQ, Li JK, Wang XD. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*. 2015;17(7):567-73.
17. Yao S, Wu H, Yu YH. [Early intervention with aspirin for preventing preeclampsia in high-risk women: a meta-analysis]. *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University*. 2015;35(6):868-73.

18. van Vliet EO, Askie LA, Mol BW, Oudijk MA. Antiplatelet Agents and the Prevention of Spontaneous Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2017;129(2):327-336.
19. ECPPA. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, VanDorsten P, Landon M, Paul R, Miodovnik M, Meis P, Thurnau G. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *The New England journal of medicine*. 1998;338(11):701-5.
20. McParland P, Pearce JM, Chamberlain GV. Doppler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy-induced hypertension. *Lancet*. 1990;335(8705):1552-5.
21. Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, Rosenthal T, Ruppin E, Tamarkin M, Barkai G, Ben-Baruch G, Yahal I, Blankstein J. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *The New England journal of medicine*. 1989;321(6):351-6.
22. BLASP. Elder MG, de Swiet M, Sullivan M. A randomised trial of low dose aspirin for primiparae in pregnancy (Golding)/Barbados low dose aspirin study in pregnancy (BLASP) (Rotchell et al.). *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1999;106(2):180.
23. Morris JM, Fay RA, Ellwood DA, Cook CM, Devonald KJ. A randomized controlled trial of aspirin in patients with abnormal uterine artery blood flow. *Obstetrics and gynecology*. 1996;87(1):74-8.
24. Vainio M, Riutta A, Koivisto AM, Mäenpää J. Prostacyclin, thromboxane A and the effect of low-dose ASA in pregnancies at high risk for hypertensive disorders. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2004;83(12):1119-23.
25. Wallenburg HC, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans P. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet*. 1986;1(8471):1-3.
26. CLASP. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet*. 1994;343(8898):619-29.
27. Golding J. A randomised trial of low dose aspirin for primiparae in pregnancy. The Jamaica Low Dose Aspirin Study Group. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1998;105(3):293-9.
28. Yu CK, Papageorghiou AT, Parra M, Palma Dias R, Nicolaidis KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003;22(3):233-9
29. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, MacPherson C, Landon M, Miodovnik M, Paul R, Meis P, Dombrowski M. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *The New England journal of medicine*. 1998;339(10):667-71.
30. Byaruhanga RN, Chipato T, Rusakaniko S. A randomized controlled trial of low-dose aspirin in women at risk from pre-eclampsia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1998;60(2):129-35.
31. Benigni A, Gregorini G, Frusca T, Chiabrando C, Ballerini S, Valcamonico A, Orisio S, Piccinelli A, Pinciroli V, Fanelli R. Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. *The New England journal of medicine*. 1989;321(6):357-62.
32. Gallery, Eileen D.M., Ross, Margaret R., Hawkins, Margaret, Leslie, Garth, Györy, Ákos Z.. Low-Dose Aspirin in High-Risk Pregnancy?. *Hypertension in Pregnancy*. 1997;16(2):229-238.
33. Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CR, Copper RL, Cutter GR. Maternal serum thromboxane B2 reduction versus pregnancy outcome in a low-dose aspirin trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;173(2):578-84.

34. Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A, Yousef D. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14-16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croatian medical journal*. 2005;46(5):826-31.
35. August P, Helseth G, Edersheim T, Hutson J, Druzin M. Sustained release, low-dose aspirin ameliorates but does not prevent preeclampsia (PE) in a high risk population. *Proceedings of the 9th International Congress, International Society for the Study of Hypertension..* 1994;:72.
36. Zimmermann P, Eiriö, V, Koskinen, J, Niemi, K, Nyman, R, Kujansuu, E, Ranta, T. Effect of low-dose aspirin treatment on vascular resistance in the uterine, uteroplacental, renal and umbilical arteries — A prospective longitudinal study on a high risk population with persistent notch in the uterine arteries. *European Journal of Ultrasound*. 1997;5(1):17-30
37. Subtil D, Goeusse P, Puech F, Lequien P, Biaisque S, Breart G, Uzan S, Marquis P, Parmentier D, Churlet A, Essai Régional Aspirine Mère-Enfant (ERASME) Collaborative Group. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Régional Aspirine Mère-Enfant study (Part 1). *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2003;110(5):475-84.
38. Newnham JP, Godfrey M, Walters BJ, Phillips J, Evans SF. Low dose aspirin for the treatment of fetal growth restriction: a randomized controlled trial. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 1995;35(4):370-4
39. Chiaffarino F, Parazzini F, Paladini D, Acaia B, Ossola W, Marozio L, Facchinetti F, Del Giudice A. A small randomised trial of low-dose aspirin in women at high risk of pre-eclampsia. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2004;112(2):142-4.
40. Rogers MS, Fung HY, Hung CY. Calcium and low-dose aspirin prophylaxis in women at high risk of pregnancy-induced hypertension. *Hypertension in pregnancy : official journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*. 1999;18(2):165-72.
41. Schröcksnadel H, Sitte B, Alge A, Steckel-Berger G, Schwegel P, Pastner E, Daxenbichler G, Hansen H, Dapunt O. Low-dose aspirin in primigravidae with positive roll-over test. *Gynecologic and obstetric investigation*. 1992;34(3):146-50.
42. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet*. 1985;1(8433):840-2.
43. Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M. Administration time-dependent influence of aspirin on blood pressure in pregnant women. *Hypertension*. 2003;41(3 Pt 2):651-6
44. Davies N, Gazvani M, Farquharson R, Walkinshaw S.. Low-dose aspirin in the prevention of hypertensive disorders of pregnancy in relatively low-risk nulliparous women. *Hypertens Pregnancy*. 1995;14(1):49-55
45. Viinikka L, Hartikainen-Sorri AL, Lumme R, Hiilesmaa V, Ylikorkala O. Low dose aspirin in hypertensive pregnant women: effect on pregnancy outcome and prostacyclin-thromboxane balance in mother and newborn. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1993;100(9):809-15
46. Grab D, Paulus WE, Erdmann M, Terinde R, Oberhoffer R, Lang D, Muehe R, Kreienberg R. Effects of low-dose aspirin on uterine and fetal blood flow during pregnancy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2000;15(1):19-27
47. Caspi E, Raziel A, Sherman D, Arieli S, Bukovski I, Weinraub Z. Prevention of pregnancy-induced hypertension in twins by early administration of low-dose aspirin: a preliminary report. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*. 1994;31(1):19-24.
48. ECPPA: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. ECPPA (Estudo Colaborativo para Prevenção da Pré-eclampsia com Aspirina) Collaborative Group. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1996;103(1):39-47

49. Wang Z, Li W. A prospective randomized placebo-controlled trial of low-dose aspirin for prevention of intra-uterine growth retardation. *Chinese medical journal*. 1996;109(3):238-42
50. Villa PM, Kajantie E, Räikkönen K, Pesonen AK, Hämäläinen E, Vainio M, Taipale P, Laivuori H, PREDO Study group. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2013;120(1):64-74
51. Ferrier C, North R, Kincaid-Smith P.. Low dose aspirin delays the onset of pre-eclampsia in pregnancies with abnormal uteroplacental circulation. 10th World Congress of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. 1996;:151
52. Wallenburg HC, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans N. Effect of low-dose aspirin on vascular refractoriness in angiotensin-sensitive primigravid women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;164(5 Pt 1):1169-73
53. Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiology international*. 2013;30(1-2):260-79
54. Parazzini F., Benedetto C., Frusca T., Gregorini G., Bocciolone L., Marozio L., Romero M., Danesino V., De Gaetano G., Gastaldi A., Massobrio M., Remuzzi G., Tognoni G., Guaschino S., Bianchi C., Valcamonico A., Giambuzzi M., Ammendola D., Casucci F.. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. Italian study of aspirin in pregnancy. *Lancet*. 1993;341(8842):396-400
55. Tulppala M, Marttunen M, Söderstrom-Anttila V, Foudila T, Ailus K, Palosuo T, Ylikorkala O. Low-dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: effect on prostacyclin and thromboxane A2 production. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1997;12(7):1567-72.
56. Azar, R, Turpin, D. Effect of antiplatelet therapy in women at high risk for pregnancy-induced hypertension. *Proceedings of 7th World Congress of Hypertension in Pregnancy*. 1990;257
57. Uzan S, Beaufile M, Bréart G, Uzan M, Paris J. [Prevention of intrauterine growth retardation and pre-eclampsia by small doses of aspirin. Results of the french multicenter trial EPREDA and comparison with data in the literature; value of uterine Doppler]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 1992;21(3):315-8
58. Porreco RP, Hickok DE, Williams MA, Krenning C. Low-dose aspirin and hypertension in pregnancy. *Lancet*. 1993;341(8840):312
59. Michael CA, Seville P, Wadeisha P, Walters BNJ. Randomised double blind placebo controlled trial of aspirin in the prevention of pre-eclampsia. *Proceedings of 7th World Congress of Hypertension in Pregnancy*. 1990;:73.
60. Harrington K, Kurdi W, Aquilina J, England P, Campbell S. A prospective management study of slow-release aspirin in the palliation of uteroplacental insufficiency predicted by uterine artery Doppler at 20 weeks. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2000;15(1):13-8
61. McCowan LM, Harding J, Roberts A, Barker S, Ford C, Stewart A. Administration of low-dose aspirin to mothers with small for gestational age fetuses and abnormal umbilical Doppler studies to increase birthweight: a randomised double-blind controlled trial. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1999;106(7):647-51
62. Railton A, Davey A. Aspirin and dipyridamole in the prevention of pre-eclampsia: effect on plasma prostanoids 6 keto PG1a and TXB2 and clinical outcome of pregnancy. *Proceedings of the 6th International Congress of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*. 1988;:60
63. Zhao, YM, Xiao, LP, Hu, Hua, Yang, XN, Xu, YQ, Guo, LM. Low-dose aspirin prescribed at bed time for the prevention of pre-eclampsia in high-risk pregnant women. *Reprod Contracept*. 2012;32:355-359
64. Bakhti A, Vaiman D. Prevention of gravidic endothelial hypertension by aspirin treatment administered from the 8th week of gestation. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2011;34(10):1116-20

65. Louden KA, Broughton Pipkin F, Symonds EM, Tuohy P, O'Callaghan C, Heptinstall S, Fox S, Mitchell JR. A randomized placebo-controlled study of the effect of low dose aspirin on platelet reactivity and serum thromboxane B2 production in non-pregnant women, in normal pregnancy, and in gestational hypertension. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1992;99(5):371-6
66. Dasari R, Narang A, Vasishta K, Garewal G. Effect of maternal low dose aspirin on neonatal platelet function. *Indian pediatrics*. 1998;35(6):507-11.
67. Seki H, Kuromaki K, Takeda S, Kinoshita K, Satoh K. Trial of prophylactic administration of TXA2 synthetase inhibitor, ozagrel hydrochloride, for preeclampsia. *Hypertension in pregnancy: official journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*. 1999;18(2):157-64.
68. Trudinger B, Cook CM, Thompson R, Giles W, Connelly A. Low-dose aspirin improves fetal weight in umbilical placental insufficiency. *Lancet*. 1988;2(8604):214-5
69. Schiff E, Barkai G, Ben-Baruch G, Mashiach S. Low-dose aspirin does not influence the clinical course of women with mild pregnancy-induced hypertension. *Obstetrics and gynecology*. 1990;76(5 Pt 1):742-4
70. KINCAID-SMITH, P, NORTH, RA, FAIRLEY, KF, KLOSS, M, IHLE, BU. Prevention of pre-eclampsia in high risk women with renal disease: A prospective randomized trial of heparin and dipyridamole. *Nephrology*. 1995;1(4):297-300
71. Rivas-Echeverria CA, Echeverria Y, Molina L, Novoa D. Synergic use of aspirin, fish oil and vitamins C and E for the prevention of preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*. 2000;19:30.
72. Roy UK, Pan S. A study of use of low dose aspirin in prevention of pregnancy induced hypertension. *Journal of the Indian Medical Association*. 1994;92(6):188-91
73. Kim HS, Kim KS, Kim TY, Cho JS, Park YW, Song CH.. Clinical efficacy of doppler ultrasound for low dose aspirin therapy in high risk pregnancy. *Korean Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1997;40(1):71
74. Leslie GI, Gallery ED, Arnold JD, Ross MR, Gyory AZ. Neonatal outcome in a randomized, controlled trial of low-dose aspirin in high-risk pregnancies. *Journal of paediatrics and child health*. 1995;31(6):549-52.
75. Cowchock S, Reece EA. Do low-risk pregnant women with antiphospholipid antibodies need to be treated? Organizing Group of the Antiphospholipid Antibody Treatment Trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997;176(5):1099-100
76. Volpicelli, T, D'Anto, V, Faticato, A, Galante, L, Civitillo, RM, Rappa, C. [Trial prospettico sull'uso profilattico dell'aspirina in donne gravide ad alto rischio di preeclampsia]. *Gestosi*. 1999;:159-160
77. Rogov V, Tareeva I, Sidorova S, Androsova S. Prevention of pregnancy complications with acetylsalicylic acid (ASA) and dipyridamol (DP) in women with chronic glomerulonephritis (CGN) and essential hypertension (EH). *Proceedings of 9th International Congress of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*. 1994;:280
78. Quenby, S, Farquharson, R, Ramsden, G. The obstetric outcome of patients with positive anticardiolipin antibodies: aspirin vs no treatment. *Proceedings of 26th British Congress of Obstetrics and Gynaecology; Manchester, UK*. 1992;:443
79. Omrani GR, Karimi MM, Zareh F.. Prevention of pregnancy-induced hypertension by low dose aspirin. *Iran J Med Sci*. 1992;17:131.
80. Ramaiya C, Mgaya H. Low dose aspirin in prevention of pregnancy-induced hypertension in primigravidae at the Muhimbili Medical Centre, Dar Es Salaam. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 1997;76(167):1.
81. Wu J, Yang W, Shen W, He Y.. Small dosage aspirin in the prevention of hypertension of pregnancy. *Acta Academiae Medicinae Suzhou*. 1996;16:551.
82. Liao MS, Tang XL.. Study of prediction of color Doppler ultrasound and prevention of low-dose aspirin for preeclampsia. *Chinese J Ultrasound Med*.. 2001
83. Fan CF, Song M.. A small dose of aspirin for prevention of preeclampsia. *Chinese Journal of Birth Health and Heredity*.. 2005;13:68-69

84. Mesdaghinia, Elaheh, Talari, Hamidreza, Abedzadeh-Kalahroudi, Masomeh. Effect of aspirin for prevention of preeclampsia in women with abnormal ultrasonic findings in uterine artery. *Feyz Journals of Kashan University of Medical Sciences*. 2011;15(2):98-104
85. Dekker, GA. Prediction and prevention of pregnancy-induced hypertensive disorders: a clinical and pathophysiologic study. [MD thesis]. Rotterdam, The Netherlands: University Medical School. 1989;91-102
86. Shenoy S, Chandrika D, Pisharody R. RCT of low dose aspirin to prevent the progression of pregnancy induced hypertension grade A to B. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1999;52(Suppl 1):28S
87. Sibai BM, Mirro R, Chesney CM, Leffler C. Low-dose aspirin in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1989;74(4):551-7
88. Speer P, Roberts JM.. Aspirin did not prevent pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler results. *Evid Obst Gynecol..* 2004;6:1-4.
89. Kalinka J, Sieroszewski P, Hanke W, Ludański T, Suzin J. [Evaluation of the effectiveness of a low-dose aspirin in the treatment of intrauterine growth retardation (IUGR)]. *Ginekologia polska*. 1999;70(3):126-34
90. Essinger S. The use of low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension [Uso do acido acetilsalicilico em baixa dosagem na prevencao da doenca hipertensiva especifica da gestacao (DHEG)]. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*. 1992;19(2):58-62
91. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, Liddell HS, McDougall J. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;183(4):1008-12
92. Odibo AO, Goetzinger KR, Odibo L, Tuuli MG. Early prediction and aspirin for prevention of pre-eclampsia (EPAPP) study: a randomized controlled trial. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015;46(4):414-8
93. Tewari S, Kaushish R, Sharma S, Gulati N. Role of low dose aspirin in prevention of pregnancy induced hypertension. *Journal of the Indian Medical Association*. 1997;95(2):43-4, 47
94. Rai, U, Chakravorty, M, Juneja, Y. Role of low dose aspirin in PIH. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 1993;:883-886
95. Zuhua W. Weiji L.. A prospective randomized placebo controlled trial of one dose aspirin for prevention of intra-uterine growth retardation. *Chinese Med J*. 1996;238:142.
96. Trudinger BJ, Cook CM, Giles WB, Connelly AJ, Thompson RS. Low-dose aspirin and twin pregnancy. *Lancet (London, England)*. 1989;2(8673):1214
97. Hauth, JC, Goldenberg, RL, Parker, R, Philips, JB, Copper, RL, DuBard, MB, Cutter, GR. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1994;44(1):97
98. Moore GS, Allshouse AA, Winn VD, Galan HL, Heyborne KD. Baseline placental growth factor levels for the prediction of benefit from early aspirin prophylaxis for preeclampsia prevention. *Pregnancy hypertension*. 2015;5(4):280-6
99. Grover V, Shabnam S, Kuinari S. Evaluation of dipyridamole & aspirin in prevention and management of intrauterine growth retardation. *J Perinat Med*. 1991;19:104
100. Herabutya Y, Jetsawangstri T, Saropala N. The use of low-dose aspirin to prevent preeclampsia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1996;54(2):177-8
101. Wu J, Yang WW, Shen WH, He Y.. Small dosage aspirin in the prevention of hypertension of pregnancy. *Acta Academiae Medicinae Suzhou*. 1996;16:551-3
102. Yu CKH, Papageorghiou AT, Parra M, Palma Dias R, Nicolaidis KH.. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine Doppler at 23 weeks gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2003;22:233-9.
103. Jamaica 1998. Unpublished

PREGUNTA 2- PROGESTERONA VAGINAL PARA EMBARAZADAS DE 20+0 A 24+6 CON CÉRVIX MENOR DE 25 MM

Pregunta solicitada: En embarazadas de 20+0 a 24+6 semanas de edad gestacional con cérvix menor de 25 mm, ¿se debe dar progesterona vaginal en comparación a no dar?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población

Embarazadas por cérvix corto menor a 25 mm con gestación única de 20+0 a 24+6 semanas

Intervención

Progesterona vaginal

Comparación

No usar progesterona

Desenlace (outcome)

Mortalidad perinatal, parto de pretérmino \leq 34 semanas

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron cuatro revisiones sistemáticas, que en conjunto incluyen cuatro ensayos controlados aleatorizados pertinentes a la pregunta específica.

Tabla resumen de la evidencia identificada

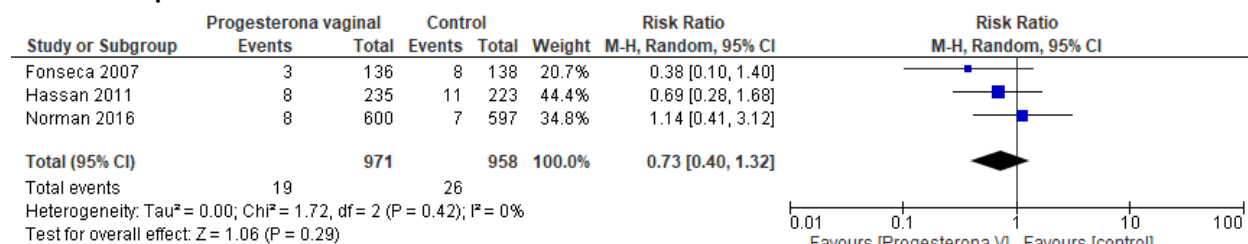
Revisión Sistemática	6 [1-6]
Estudios primarios	3 (ensayos clínicos aleatorizados) [7-9]

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia (Ver detalle en: [Progesterona vaginal para embarazo único con cuello corto](#)). Si bien una de las revisiones identificadas [5] incluye el total de los estudios relevantes, esta no entrega toda la información necesaria, por lo que se rehízo el metanálisis, actualizando la revisión sistemática Cochrane [1] con el ensayo faltante (OPPTIMUM) [9].

Metanálisis

Mortalidad perinatal



Parto prematuro menor de 34 semanas

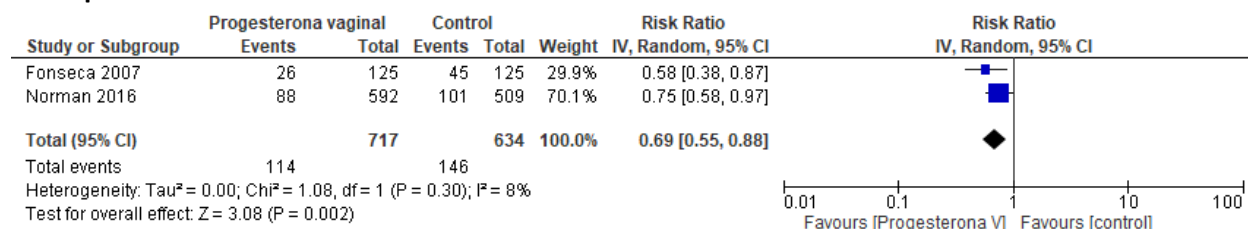


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

Progesterona vaginal para embarazo único con cuello corto						
Pacientes	Embarazadas de 20+0 a 24+6 semanas con cérvix menor a 25 mm					
Intervención	Progesterona vaginal					
Comparación	No uso de progesterona vaginal/placebo					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Progesterona vaginal	CON Progesterona vaginal	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad perinatal	RR 0,73 (0,4 a 1,32) -- (3 ensayos / 1929 pacientes) [7-9]	27 por 1000	20 por 1000	Diferencia: 7 pacientes menos por 1000 (16 menos a 9 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	La progesterona vaginal probablemente disminuye la mortalidad perinatal
Parto prematuro menor de 34 semanas	RR 0,69 (0,55 a 0,88) -- (2 ensayos / 1351 pacientes) [7,9]	230 por 1000	159 por 1000	Diferencia: 71 pacientes menos por 1000 (104 a 28 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La progesterona vaginal disminuye el riesgo de parto prematuro menor de 34 semanas.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group .

*Los riesgos SIN progesterona vaginal están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON progesterona vaginal (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia en un nivel por imprecisión ya que a cada extremo del intervalo de confianza implica una decisión diferente. El efecto observado sobre el parto prematuro hace más probable que el efecto sea disminución de la mortalidad, lo cual se consideró al momento de disminuir solo un nivel de certeza (y no dos) por imprecisión.

Fecha de elaboración de la tabla: 25/10/2017

Referencias

1. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;7(7):CD004947.
2. Schmouder VM, Prescott GM, Franco A, Fan-Havard P. The rebirth of progesterone in the prevention of preterm labor. *The Annals of pharmacotherapy*. 2013;47(4):527-36.
3. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206(2):124.e1-19.
4. Velez Edwards DR, Likis FE, Andrews JC, Woodworth AL, Jerome RN, Fonnesebeck CJ, Nikki McKoy J, Hartmann KE. Progestogens for preterm birth prevention: a systematic review and meta-analysis by drug route. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013;287(6):1059-66.
5. Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Hassan SS. Vaginal progesterone decreases preterm birth ≤ 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;48(3):308-17.
6. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K, Chaiworapongsa T, O'Brien JM, Cetingoz E, da Fonseca E, Creasy G, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone vs cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;208(1):42.e1-42.e18.
7. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *The New England journal of medicine*. 2007;357(5):462-9.
8. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, Vijayaraghavan J, Trivedi Y, Soma-Pillay P, Sambarey P, Dayal A, Potapov V, O'Brien J, Astakhov V, Yuzko O, Kinzler W, Dattel B, Sehdev H, Mazheika L, Manchulenko D, Gervasi MT, Sullivan L, Conde-Agudelo A, Phillips JA, Creasy GW, PREGNANT Trial. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011;38(1):18-31.
9. Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, Robson SC, McConnachie A, Petrou S, Sebire NJ, Lavender T, Whyte S, Norrie J, OPPTIMUM study group. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10033):2106-2116.

PREGUNTA 3.- CERVICOMETRÍA EN EMBARAZO ÚNICO ASINTOMÁTICO

Pregunta solicitada: En embarazadas de 20+0 a 24+6 semanas de edad gestacional, ¿Se debe realizar medición ultrasonográfica de cérvix vía transvaginal (cervicometría), en comparación a no realizar?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población

Embarazo único asintomático

Intervención

Cervicometría

Comparación

No uso de cervicometría

Desenlace (outcome)

Riesgo de parto prematuro

Resumen de la evidencia identificada

No se identificó evidencia evaluando si la realización de cervicometría en el periodo definido en la pregunta tiene impacto clínico. Se identificaron siete revisiones [1-7] sistemáticas que incluyen 51 estudios primarios [8-23] sobre exactitud diagnóstica de cervicometría, de los cuales 16 evalúan la pregunta de interés.

Tabla resumen de la evidencia identificada

	Impacto diagnóstico	Exactitud diagnóstica
Revisión Sistemática	0	0
Estudios primarios	7 [1-7]	16 [8-23]

Ver [Link a la pregunta en L-OVE](#)

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia (Ver detalle: [Ecografía transvaginal para medición de largo de cuello uterino para embarazo único en mujeres asintomáticas](#)), las cuales si bien evalúan una pregunta relacionada tienen objetivos relativamente diferentes en términos del criterio ecográfico utilizado y la definición de parto prematuro. Se evaluaron las revisiones identificadas que entregaran la información necesaria para estimar la exactitud diagnóstica de un largo cervical específico (se seleccionó 25 mm), entre las cuáles se seleccionó una que incorporaba todos los estudios pertinentes [4]. Se utilizó la estimación de exactitud entregada en ésta para construir la tabla de resumen de resultados.

Metanálisis

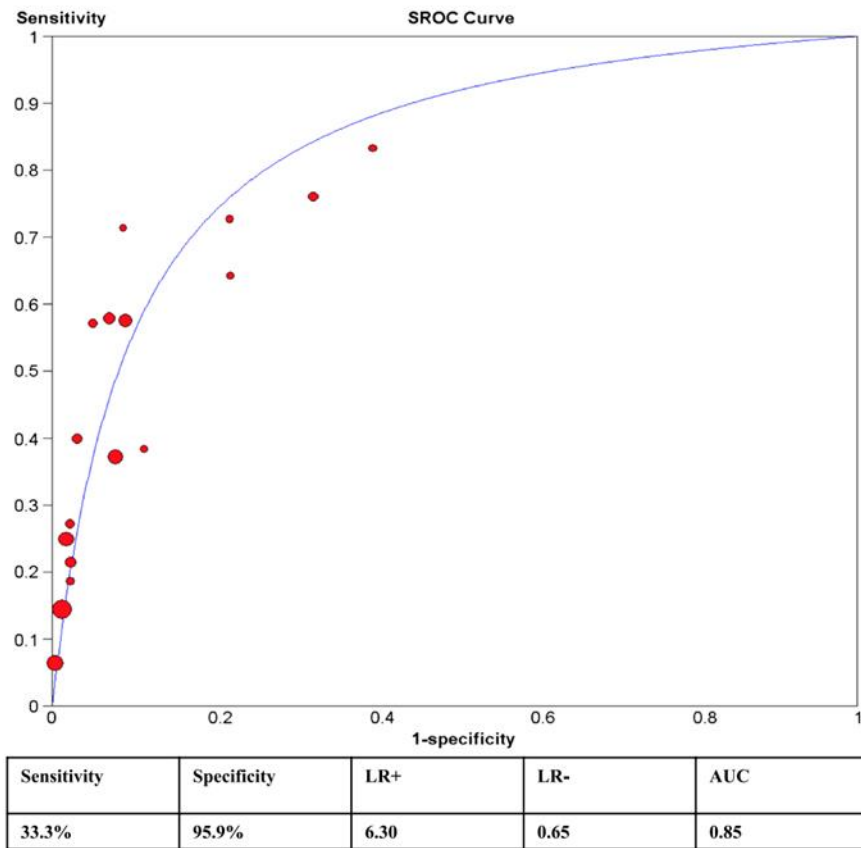


FIGURE 3. Summary receiver operator characteristic curve for cervical length 25 mm or less and spontaneous preterm delivery less than 35 weeks.

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

Cervicometría para embarazo único en mujer asintomática			
Pacientes	Embarazo único en mujer asintomática		
Intervención	Cervicometría (cuello >25 mm)		
Comparación	No uso de cervicometría		
Desenlaces	Efecto por 1000 pacientes testeados Prevalencia 4,3%*	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
Sensibilidad de 33%			
Especificidad de 96%			
--			
16 estudios [8-23]			
Verdaderos positivos	14 por 1000	⊕⊕⊕⊕ Alta	La detección de pacientes en riesgo probablemente deriva en intervenciones y acciones que podrían traducirse en beneficio clínico.
Falsos negativos	29 por 1000	⊕⊕⊕⊕ Alta	La no detección de pacientes en riesgo probablemente podría traducirse en menor beneficio clínico.
Verdaderos negativos	919 por 1000	⊕⊕⊕⊕ Alta	No debiera haber diferencia en conducta entre las dos opciones cuando el resultado es negativo.
Falsos positivos	38 Por 1000	⊕⊕⊕⊕ Alta	La detección de pacientes falsamente en riesgo probablemente podría traducirse en riesgos.
Efectos adversos		No tiene efectos adversos	
Mortalidad perinatal	--	No hay estudios	No se encontraron estudios evaluando la mortalidad perinatal
Parto prematuro	--	No hay estudios	No se encontraron estudios evaluando el impacto real de la aplicación del test en la incidencia de parto prematuro

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

*La prevalencia está basada en la mediana de parto <35 semanas reportada en los estudios, lo cual es una estimación indirecta.

Fecha de elaboración de la tabla: 27/10/2017

Referencias

1. Barros-Silva J, Pedrosa AC, Matias A. Sonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm delivery: a systematic review. *Journal of perinatal medicine*. 2014;42(3):281-293.
2. Conde-Agudelo A, Romero R. Predictive Accuracy of Changes in Transvaginal Sonographic Cervical Length Over Time for Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213(6):789-801
3. Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008;31(5):579-87.
4. Domin CM, Smith EJ, Terplan M. Transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm birth: a systematic review with meta-analysis. *Ultrasound quarterly*. 2010;26(4):241-8.
5. Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003;22(3):305-22.
6. Honest H, Forbes CA, Durée KH, Norman G, Duffy SB, Tsourapas A, Roberts TE, Barton PM, Jowett SM, Hyde CJ, Khan KS. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2009;13(43):1-627.
7. Honest H. Accuracy of tests for predicting spontaneous preterm birth: Systematic reviews of diagnostic research. University of Birmingham. 2010
8. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. 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. *The New England journal of medicine*. 1996;334(9):567-72.
9. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad AH, Meis PJ, Das AF, Caritis SN, Miodovnik M, Menard MK, Thurnau GR, Dombrowski MP, Roberts JH, National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The preterm prediction study: can low-risk women destined for spontaneous preterm birth be identified?. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2001;184(4):652-5.
10. Andrews WW, Copper R, Hauth JC, Goldenberg RL, Neely C, Dubard M. Second-trimester cervical ultrasound: associations with increased risk for recurrent early spontaneous delivery. *Obstetrics and gynecology*. 2000;95(2):222-6.
11. Airoidi J, Berghella V, Sehdev H, Ludmir J. Transvaginal ultrasonography of the cervix to predict preterm birth in women with uterine anomalies. *Obstetrics and gynecology*. 2005;106(3):553-6.
12. Bittar RE, da Fonseca EB, de Carvalho MH, Martinelli S, Zugaib M. Predicting preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;29(5):562-7.
13. Carvalho MH, Bittar RE, Brizot ML, Maganha PP, Borges da Fonseca ES, Zugaib M. Cervical length at 11-14 weeks' and 22-24 weeks' gestation evaluated by transvaginal sonography, and gestational age at delivery. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003;21(2):135-9.
14. de Carvalho MH, Bittar RE, Brizot Mde L, Bicudo C, Zugaib M. Prediction of preterm delivery in the second trimester. *Obstetrics and gynecology*. 2005;105(3):532-6.
15. Grgic O, Matijevic R, Vasilj O. Qualitative glandular cervical score as a potential new sonomorphological parameter in screening for preterm delivery. *Ultrasound in medicine & biology*. 2006;32(3):333-8.

16. Guzman ER, Walters C, Ananth CV, O'Reilly-Green C, Benito CW, Palermo A, Vintzileos AM. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2001;18(3):204-10.
17. Hassan SS, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, Treadwell MC, Wolfe HM. Patients with an ultrasonographic cervical length $< \text{ or } = 15$ mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(6):1458-67.
18. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1998;12(5):312-7.
19. Hibbard JU, Tart M, Moawad AH. Cervical length at 16-22 weeks' gestation and risk for preterm delivery. *Obstetrics and gynecology*. 2000;96(6):972-8.
20. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA, Miodovnik M, Langer O, Sibai B, McNellis D, National Institute of Child Health and Human Development, Maternal-Fetal Medicine Units Network. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA*. 2001;286(11):1340-8.
21. Pires CR, Moron AF, Mattar R, Diniz AL, Andrade SG, Bussamra LC. Cervical gland area as an ultrasonographic marker for preterm delivery. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2006;93(3):214-9.
22. Taipale P, Hiilesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks' gestation and the risk of preterm delivery. *Obstetrics and gynecology*. 1998;92(6):902-7.
23. Berghella V, Pereira L, Gariepy A, Simonazzi G. Prior cone biopsy: prediction of preterm birth by cervical ultrasound. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(4):1393-7.

PREGUNTA 4.- INTERRUPCIÓN DEL EMBARAZO VERSUS MANEJO EXPECTANTE PARA MUJERES EMBARAZADAS DE PRETÉRMINO CON MENOS DE 37 SEMANAS

Pregunta solicitada: En embarazadas con ruptura prematura de membranas (RPM) entre 34+0 a 36+6 semanas de edad gestacional, ¿Se debe interrumpir el embarazo a las 34+0 semanas, en comparación a un manejo expectante?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población

Embarazadas con ruptura de membranas de pretérmino con menos de 37 semanas de gestación

Intervención

Interrupción del embarazo

Comparación

Manejo expectante

Desenlace (outcome)

Infección/sepsis neonatal, síndrome de dificultad respiratoria neonatal, mortalidad perinatal, prolapso de cordón, enterocolitis necrotizante, corioamnionitis, endometritis, hospitalización materna

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron dos revisiones sistemáticas [1-2] que incluyen 12 ensayos aleatorizados [3-14].

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	2 [1,2]
Estudios primarios	12 (ensayos aleatorizados) [3-14]

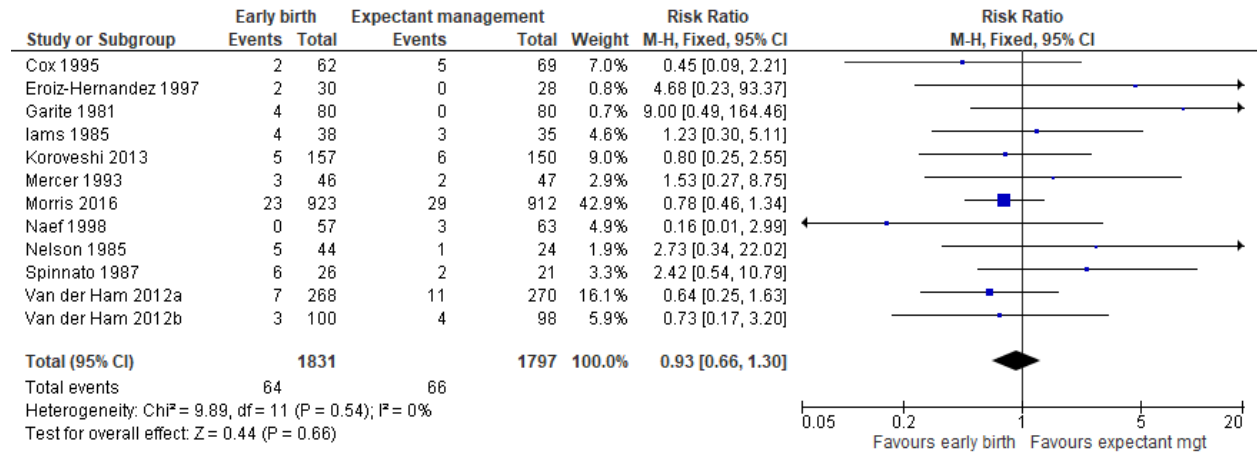
Ver [Link a la pregunta en L-OVE](#)

Estimador del efecto

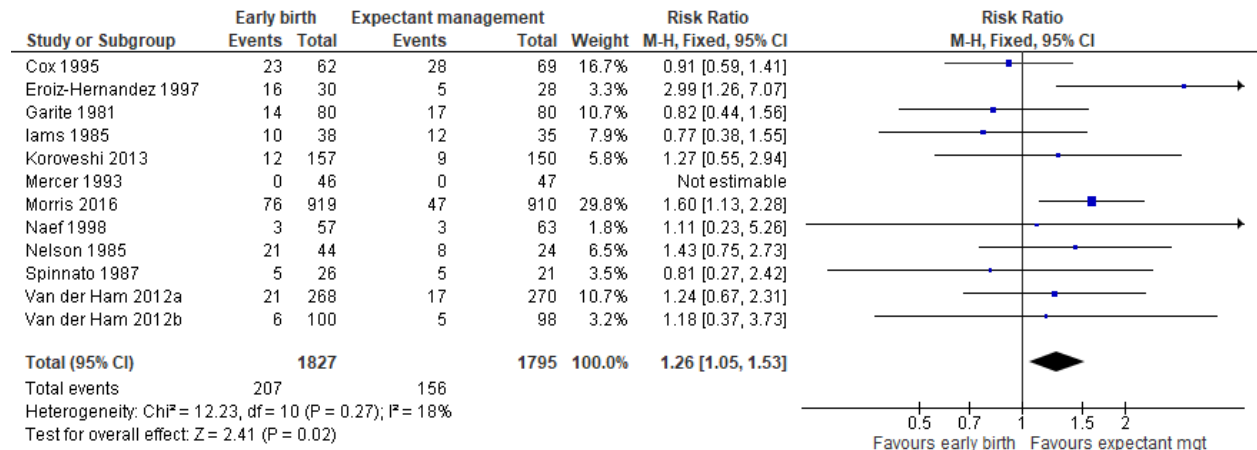
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia ([Interrupción del embarazo versus manejo expectante para embarazadas con ruptura de membranas de pretérmino](#)). Considerando que una revisión sistemática incluye el total de los ensayos, y que ésta cumple con los criterios de confiabilidad y actualización, se utilizaron los estimadores del efecto reportados en ella para la elaboración de la tabla de resumen de resultados.

Metanálisis

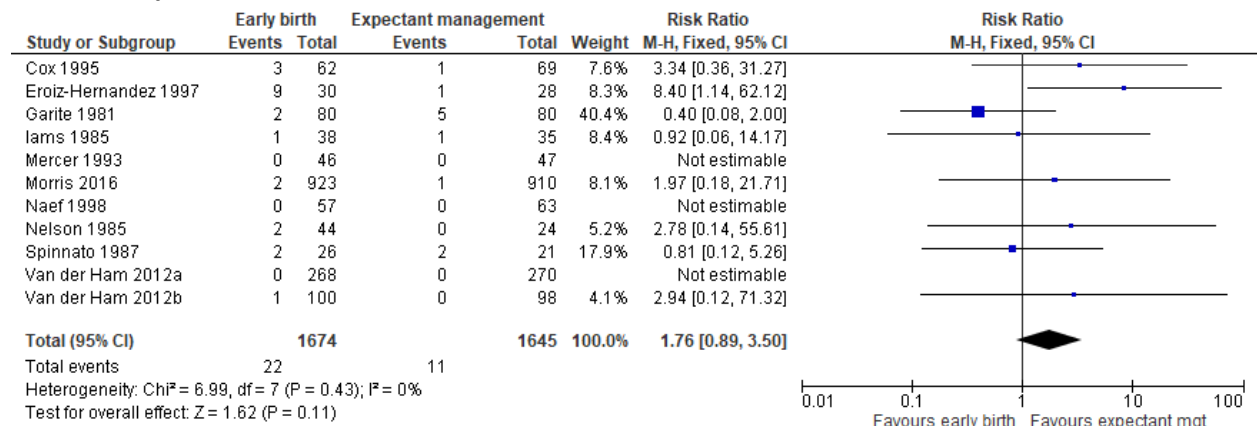
Infección/sepsis neonatal



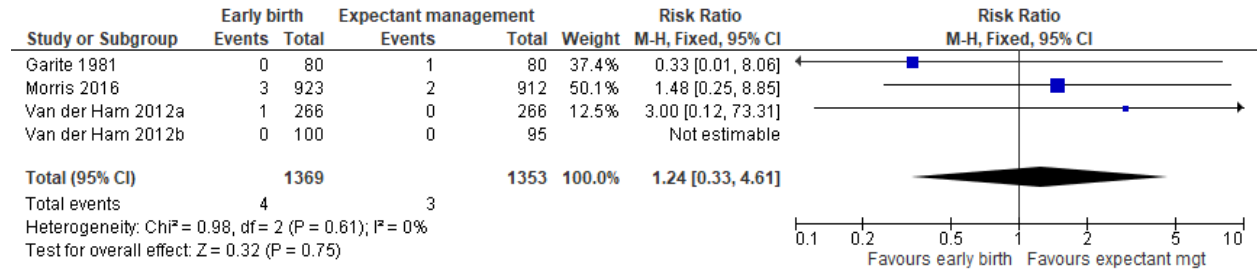
Síndrome de dificultad respiratoria neonatal



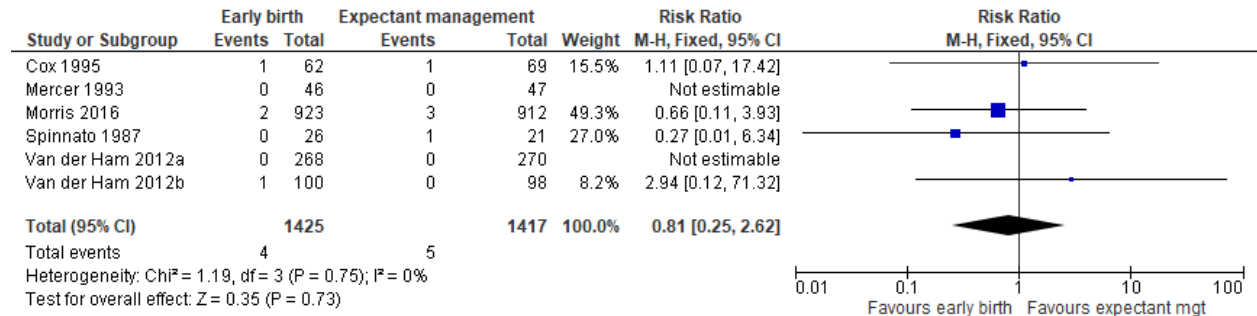
Mortalidad perinatal



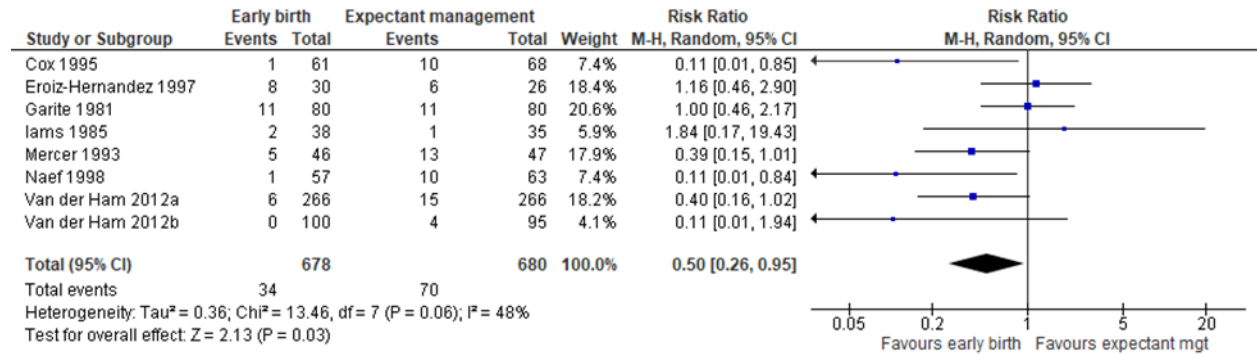
Prolapso de cordón



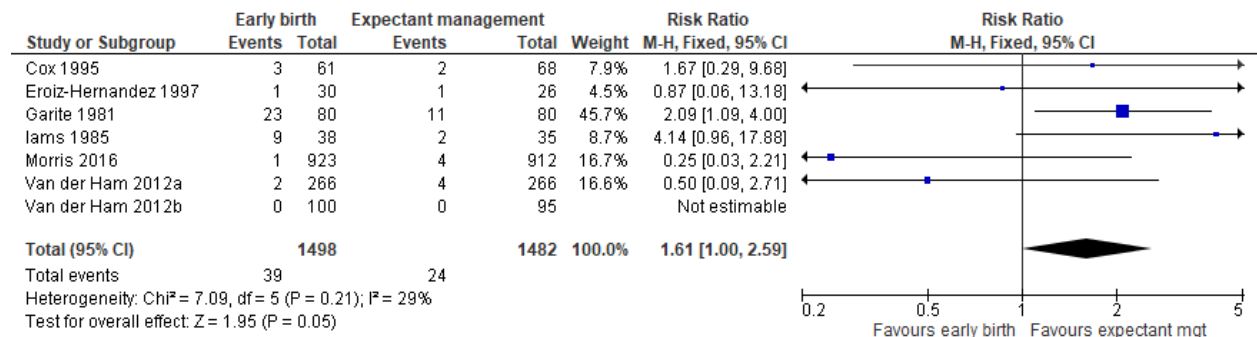
Enterocolitis necrotizante



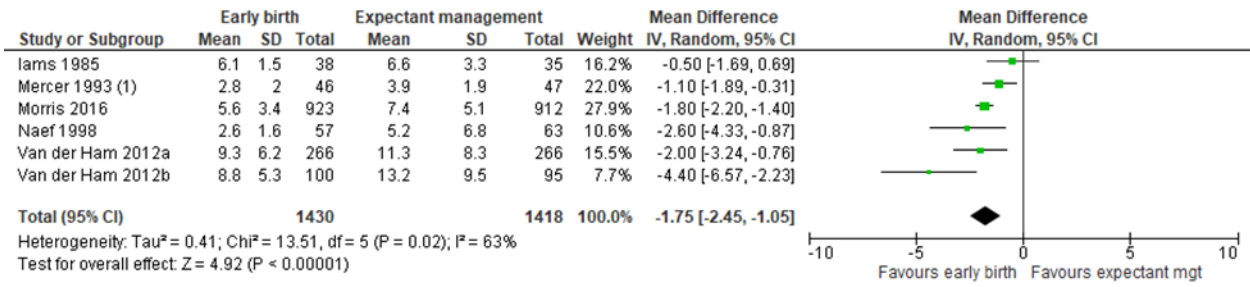
Corioamnionitis



Endometritis



Hospitalización materna



Footnotes

(1) Additional information obtained from conference proceedings of trial Mercer 1993a

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

Interrupción del embarazo versus manejo expectante en RPM de menos de 37 semanas						
Pacientes	Mujeres embarazadas con ruptura de membranas de pretérmino con menos de 37 semanas					
Intervención	Interrupción del embarazo					
Comparación	Manejo expectante					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON Manejo expectante	CON Interrupción del embarazo	Diferencia (IC 95%)		
Infección / sepsis neonatal	RR 0,93 (0,66 a 1,30) (12 ensayos/3628 pacientes) [3-14]	37 por 1000	34 por 1000	Diferencia: 3 pacientes menos por 1000 (11 más a 12 menos)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Probablemente no hay diferencias en el riesgo de infección/sepsis neonatal entre la interrupción del embarazo y el manejo expectante.
Síndrome de dificultad respiratoria	RR 1,26 (1,05 a 1,53) (12 ensayos / 3622 pacientes) [3-14]	87 por 1000	110 por 1000	Diferencia: 23 pacientes más por 1000 (4 a 46 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La interrupción del embarazo se asocia a un mayor riesgo de síndrome de dificultad respiratoria que el manejo expectante
Mortalidad perinatal	RR 1,76 (0,89 a 3,5) (11 ensayos / 3319 pacientes) [3-13]	7 por 1000	12 por 1000	Diferencia: 5 pacientes más por 1000 (1 a 17 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Probablemente la interrupción del embarazo se asocia a un leve aumento de la mortalidad perinatal en comparación con el manejo expectante
Prolapso de cordón	RR 1,24 (0,33 a 4,61) (4 ensayos / 2722 pacientes) [3,8,10,12]	2 por 1000	3 por 1000	Diferencia: 1 paciente más por 1000 (1 menos a 8 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Probablemente no hay diferencias en el riesgo de prolapso de cordón entre la interrupción del embarazo y el manejo expectante.
Enterocolitis necrotizante	RR 0,81 (0,25 a 2,62) (6 ensayos / 2842 pacientes) [3,5,8,9,11,12]	4 por 1000	3 por 1000	Diferencia: 1 paciente menos por 1000 (3 menos a 6 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Probablemente no hay diferencias en el riesgo de enterocolitis necrotizante entre la interrupción del embarazo y el manejo expectante.
Corio-amnionitis	RR 0,5 (0,26 a 0,95) (8 ensayos / 1358 pacientes) [3-10]	103 por 1000	51 por 1000	Diferencia: 52 pacientes menos por 1000 (5 a 76 menos)	⊕⊕⊕○ ³ Moderada	Probablemente la interrupción del embarazo se asocia a un menor riesgo de corioamnionitis en comparación con el manejo expectante.
Endometritis	RR 1,61 (1,00 2,59) (7 ensayos / 2980 pacientes) [3,5-8,10,12]	16 por 1000	26 por 1000	Diferencia: 10 pacientes más por 1000 (0 a 26 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Probablemente la interrupción del embarazo se asocia a un riesgo algo mayor de endometritis en comparación con el manejo expectante

Continúa la tabla

Hospitalización materna (duración en días)	-- (6 ensayos/2848 pacientes) [3,4,6,8-9,12]	8 días	6,25 días	DM: 1,75 días menos (1,05 a 2,45 días menos)	⊕⊕⊕○ ³ Moderada	Probablemente la interrupción del embarazo se asocia a una menor duración de la hospitalización materna en comparación con el manejo expectante
---	--	--------	-----------	---	-------------------------------	---

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

DM: Diferencia de medias

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

*Los riesgos **CON manejo expectante** están basados en los riesgos del grupo control en los ensayos. El riesgo **CON interrupción del embarazo** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza). En el desenlace hospitalización materna, los días de hospitalización **CON manejo expectante** están calculados a partir del promedio aproximado del grupo control en los ensayos. El riesgo **CON interrupción del embarazo** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir de la diferencia de medias (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión porque a cada extremo del intervalo de confianza pudiese llevar a decisiones parcialmente diferentes

² Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión ya que abordaba extremos muy opuestos

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia evidenciada en test I²

Fecha de elaboración de la tabla: 26/10/2017

Referencias

1. Bond DM, Middleton P, Levett KM, van der Ham DP, Crowther CA, Buchanan SL, Morris J. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;3:CD004735.
2. Téllez G, Diego A, Ramírez F, Santiago, Parada B, Nathalia S, Fernández-Niño, Julián A. Induction of labor versus expectant management in patients with preterm premature rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis. Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud. 2017;49:45-55.
3. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPROMEXIL-2 trial. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2012;207(4):e1-10.
4. Naef RW, Allbert JR, Ross EL, Weber BM, Martin RW, Morrison JC. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management. American journal of obstetrics and gynecology. 1998;178(1 Pt 1):126-30.
5. Cox SM, Leveno KJ. Intentional delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30-34 weeks' gestation. Obstetrics and gynecology. 1996;86(6):875-9.
6. Iams JD, Talbert ML, Barrows H, Sachs L. Management of preterm prematurely ruptured membranes: a prospective randomized comparison of observation versus use of steroids and timed delivery. American journal of obstetrics and gynecology. 1985;151(1):32-8.
7. Eroiz-Hernández J, Trejo-Acuña MA, Alvarez-Tarín MH. [Conservative management of premature membrane rupture in pregnancy of 28-34 weeks. Aleatory clinical trial]. Ginecología y obstetricia de Mexico. 1997;65:43-7.
8. van der Ham DP, Nijhuis JG, Mol BW, van Beek JJ, Opmeer BC, Bijlenga D, Groenewout M, Arabin B, Bloemenkamp KW, van Wijngaarden WJ, Wouters MG, Pernet PJ, Porath MM, Molkenboer JF, Derks JB, Kars MM, Scheepers HC, Weinans MJ, Woiski MD, Wildschut HI, Willekes C. Induction of labour versus expectant management in women with preterm prelabour rupture of membranes between 34 and 37 weeks (the PPROMEXIL-trial). BMC pregnancy and childbirth. 2007;7:11.
9. Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, Sibai BM. Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial. American journal of obstetrics and gynecology. 1993;169(4):775-82.

10. Garite TJ, Freeman RK, Linzey EM, Braly PS, Dorchester WL. Prospective randomized study of corticosteroids in the management of premature rupture of the membranes and the premature gestation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1981;141(5):508-15.
11. Spinnato JA, Shaver DC, Bray EM, Lipshitz J. Preterm premature rupture of the membranes with fetal pulmonary maturity present: a prospective study. *Obstetrics and gynecology*. 1987;69(2):196-201.
12. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM, Algert CS, Thornton JG, Crowther CA, PPRoMT Collaboration. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10017):444-52.
13. Nelson LH, Meis PJ, Hatjis CG, Ernest JM, Dillard R, Schey HM. Premature rupture of membranes: a prospective, randomized evaluation of steroids, latent phase, and expectant management. *Obstetrics and gynecology*. 1985;66(1):55-8.
14. Korovesi G, Qirko R, Korovesi E, Kuli G, Kodra N, Nurce A. Incidence of sepsis in late preterm babies born from pregnancies complicated with premature preterm rupture of membranes. *Journal of Perinatal Medicine*. 2013;41(Suppl 1):Abstract 622.

PREGUNTA 5.- PROGESTERONA VAGINAL PARA EMBARAZADAS CON ANTECEDENTES DE PARTO PREMATURO

Pregunta solicitada: En embarazadas con historia de parto prematuro idiopático menor de 34 semanas de edad gestacional, ¿Se debe dar progesterona vaginal, en comparación a no dar?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población

Embarazadas con gestación única y antecedente de parto prematuro

Intervención

Progesterona vaginal

Comparación

No uso de progesterona

Desenlace (outcome)

Mortalidad perinatal, parto de pretérmino < 34 semanas, parto de pretérmino < 37 semanas.

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron cinco revisiones sistemáticas [1-5] que incluyen 5 ensayos aleatorizados [6-10] pertinentes a la pregunta.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	5 [1-5]
Estudios primarios	5 ensayos aleatorizados [6-10]

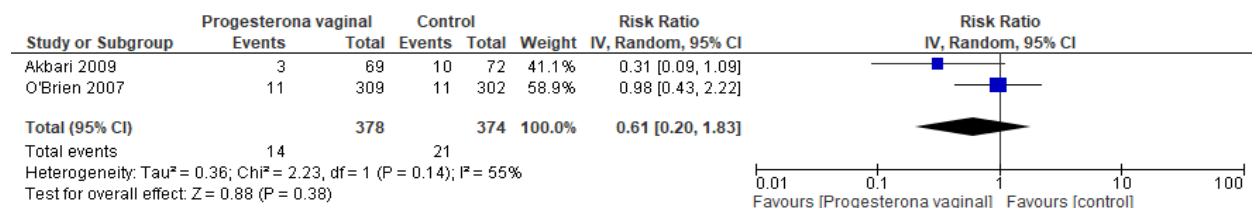
Ver [Link a la pregunta en L-OVE](#)

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia Progesterona vaginal en mujeres con gestación única y antecedentes de parto prematuro. Considerando que una revisión sistemática [1] identificada incluye todos los estudios primarios relevantes, se seleccionaron los estimadores del efecto reportados en ella para la elaboración de la tabla.

Metanálisis

Mortalidad perinatal



Parto prematuro menor de 34 semanas

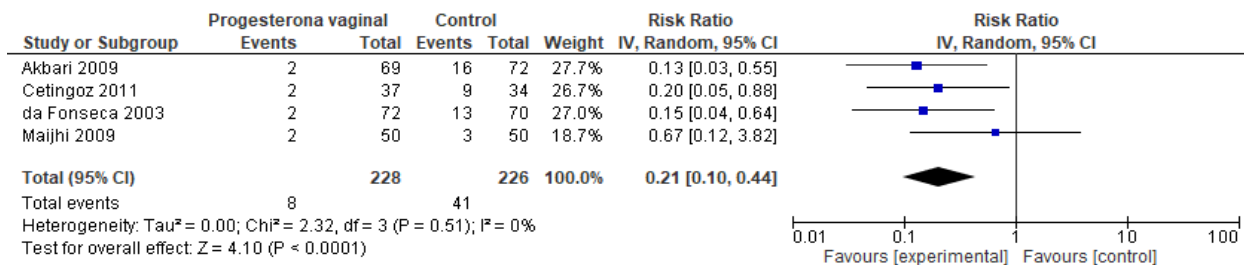


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

Progesterona vaginal para embarazadas con antecedentes de parto prematuro						
Pacientes	Embarazadas con antecedentes de parto prematuro					
Intervención	Progesterona vaginal					
Comparación	No uso de progesterona o placebo					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Progesterona vaginal	CON Progesterona vaginal	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad perinatal	RR 0,61 (0,2 a 1,83) (2 ensayos / 752 pacientes) [6, 10]	56 por 1000	34 por 1000	Diferencia: 22 pacientes menos por 1000 (45 menos a 47 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	La progesterona vaginal podría disminuir la mortalidad perinatal, pero la certeza de la evidencia es baja.
Parto prematuro menor a 34 semanas	RR 0,21 (0,1 a 0,44) (4 ensayos / 454 pacientes) [6-9]	181 por 1000	38 por 1000	Diferencia: 143 pacientes menos por 1000 (163 a 102 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La progesterona vaginal disminuye el riesgo de parto prematuro menor a 34 semanas

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

*Los riesgos **SIN progesterona vaginal** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON progesterona vaginal** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que a ambos extremos del intervalo de confianza conlleva decisiones diferentes.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia en test I2 (un estudio mostraba efecto favorable y otro efecto nulo).

Fecha de elaboración de la tabla: 26/10/2017

Referencias

1. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;7(7):CD004947.
2. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K, Chaiworapongsa T, O'Brien JM, Cetingoz E, da Fonseca E, Creasy G, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone vs cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;208(1):42.e1-42.e18.
3. Velez Edwards DR, Likis FE, Andrews JC, Woodworth AL, Jerome RN, Fennesbeck CJ, Nikki McKoy J, Hartmann KE. Progestogens for preterm birth prevention: a systematic review and meta-analysis by drug route. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013;287(6):1059-66.
4. Mackenzie R, Walker M, Armson A, Hannah ME. Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(5):1234-42.
5. Schmourder VM, Prescott GM, Franco A, Fan-Havard P. The rebirth of progesterone in the prevention of preterm labor. *The Annals of pharmacotherapy*. 2013;47(4):527-36.
6. Akbari S, Birjandi M, Mohtasham N. Evaluation of the effect of progesterone on prevention of preterm delivery and its complications. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences*. 2009;14(3):11-19.
7. Cetingoz E, Cam C, Sakalli M, Karateke A, Celik C, Sancak A. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011;283(3):423-9.
8. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;188(2):419-24.
9. Majhi P, Bagga R, Kalra J, Sharma M. Intravaginal use of natural micronised progesterone to prevent preterm birth: a randomised trial in India. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2009;29(6):493-8.
10. O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Defranco EA, Fusey S, Soma-Pillay P, Porter K, How H, Schackis R, Eller D, Trivedi Y, Vanburen G, Khandelwal M, Trofatter K, Vidyadhari D, Vijayaraghavan J, Weeks J, Dattel B, Newton E, Chazotte C, Valenzuela G, Calda P, Bsharat M, Creasy GW. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;30(5):687-96.