

Pregunta 1. En gestantes con riesgo de PPT, ¿se debería usar progesterona o cerclaje como prevención secundaria?

Conceptos generales y específicos

Algunas gestantes tienen mayor riesgo de PPT, por antecedente o por acortamiento o dilatación prematura del cérvix durante la gestación. Para disminuir el riesgo de PPT en dichas gestantes se puede usar:

- Terapia profiláctica con progesterona (13).
- Cerclaje: usualmente indicado en gestantes con longitud cervical corta (<25 mm) medida por ecografía transvaginal entre las semanas 16 a 23 de gestación (13) y en gestantes con insuficiencia cervical definida por dilatación cervical por examen digital o con espéculo en las semanas 16 a 23 de gestación (14).

Se decidió evaluar dos preguntas PICO para responder a esta pregunta clínica: la primera sobre la eficacia y seguridad de progesterona, y la segunda sobre la eficacia y seguridad del cerclaje.

PICO N° 1: Progesterona

Evidencia encontrada por las GPC seleccionadas

Dos de las guías seleccionadas mediante la evaluación AGREE II realizaron revisiones sistemáticas para responder esta pregunta: las guías de NICE (2015) y KCE (2014). NICE encuentra la RS de Dodd 2013 (15) y la RS de Romero 2012 (16). Mientras que KCE encuentra la misma RS de Dodd 2013 y la actualiza con tres estudios: Bimbashi 2013 (17); Saleh GS 2012 (18) y Palacio 2016 (19) y una segunda revisión sistemática: Conde Agudelo 2013 (20). Debido a que los meta-análisis que realiza KCE incluyen los estudios que evalúa NICE, se tomó en cuenta la evidencia de KCE.

Actualización de la búsqueda

La GPC de KCE realizó la búsqueda desde 1980 hasta el 16 de junio del 2013 por lo que la actualización de la evidencia se hizo para artículos publicados entre el 16 de junio del 2013 y el 30 de agosto del 2017. Se encontró 221 registros, de los cuales se incluyó la RS de Romero 2016 (21) y el ECA de Norman (OPPTIMUM) 2016 (22) para la sección sobre progesterona:

- La RS de Romero, incluye 5 ECA de los cuáles 4 ya estaban incluidos en la RS de KCE (el quinto estudio fue el estudio OPPTIMUM).
- El ECA de Norman (OPPTIMUM) (n=1228 mujeres) evaluó el efecto a largo plazo (2 años) de la progesterona en niños cuyas madres habían sido expuestas a progesterona en la gestación. Sin embargo, encontró que la progesterona no redujo el riesgo de desenlaces obstétricos compuestos (incluyendo PPT), ni desenlaces neonatales, ni encontró efectos en el neurodesarrollo a largo plazo en el niño. Este estudio contradice la evidencia anterior en la que la progesterona sí reduce el PPT. Se debe considerar que este fue un ensayo pragmático en el que solo el 69% de las gestantes fue adherente al tratamiento profiláctico con progesterona. Los autores de este estudio concluyen que se debe revisar el uso de progesterona para prevención de PPT. Sin embargo, también resaltan

que la progesterona no tiene efectos adversos a largo plazo (a los 2 años), lo que no se sabía hasta este estudio.

Evidencia considerada para la formulación de recomendaciones:

Para mujeres asintomáticas con antecedente de PPT espontáneo, se decidió usar los meta-análisis de KCE, que encontraron:

- En sus comparaciones de progesterona **vaginal** contra placebo o no tratamiento:
 - Menor riesgo de PPT <34 semanas: 4 estudios (49/454=10.79%; RR 0.21 IC 95% 0.10-0.44)
 - Menor riesgo de PPT <37 semanas: 5 estudios (364/1065=34.18%; RR 0.52, IC 95% 0.29-0.92)
 - Menor riesgo de requerir ventilación asistida: 1 estudio (16/141=11.35%; RR 0.24, IC 95% 0.07-0.81)
 - No encuentra diferencias para riesgo de SCR, enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal, muerte neonatal, muerte perinatal, ni hemorragia intraventricular.
- En sus comparaciones de progesterona **oral** contra placebo o no tratamiento:
 - Menor riesgo de PPT <34 semanas en quienes usaron progesterona vaginal: 1 estudio (59/148=39.86%; RR 0.59 IC 95% 0.39-0.90)
 - No encontraron diferencia en el riesgo de PPT<37 semanas: 5 estudios (13/33=39.39%; RR 0.46 IC 95% 0.19-1.11)
 - Menor riesgo de SDR: 1 estudio (34/148=22.97%; RR 0.10 IC 95% 0.03-0.30)
 - No encuentra diferencias en uso de ventilación asistida, enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal, muerte neonatal, muerte perinatal, ni hemorragia intraventricular.

Para mujeres con cérvix corto que recibieron **progesterona vaginal** en comparación con placebo o no tratamiento, se decidió usar:

- Para el desenlace de riesgo de PPT <34 semanas: la RS de Romero 2016, que combina 5 ECA y encuentra menor riesgo de PPT antes de las 34 semanas en las mujeres que recibieron progesterona vaginal en comparación con las mujeres que recibieron placebo (90/498=18.1% vs 131/476= 27.5%; RR 0.66, IC 95% 0.52-0.83).
- Para los demás desenlaces, debido a que no fueron evaluados por la RS de Romero, se decidió usar los meta-análisis de KCE, que encontraron, en mujeres que recibieron progesterona vaginal en comparación con quienes recibieron placebo o no tratamiento:
 - Menos riesgo de PPT <34 semanas: 1 estudio (71/250=28.40%; RR 0.58 IC 95% 0.38-0.87)
 - Menos riesgo de PPT <28 semanas: 1 estudio (35/458=7.64%; RR 0.50 IC 95% 0.25-0.97)
 - Menos riesgo de SDR (54/432=12.5%; RR 0.49 IC 95% 0.29-0.85)
 - No encuentra diferencias para riesgo de PPT < 37 semanas, muerte neonatal, muerte perinatal y enterocolitis necrotizante.

Cabe mencionar que la definición de cérvix corto fue la de cada estudio y fue variable, con cortes en 10, 15, 20, 25 y 30 mm.

PICO N° 2: Cerclaje

Resumen de las GPC:

Dos de las guías seleccionadas mediante la evaluación AGREE II realizaron revisiones sistemáticas sobre el uso de cerclaje como prevención del PPT: las guías de NICE (2015) y KCE (2014). NICE encuentra 2 RS que comparan cerclaje cervical con no tratamiento en gestantes en riesgo de PPT (definido por historia previa o por medida de longitud cervical): Alfiveric 2012 (23) y Berghella 2011 (24). La RS de Alfiveric analiza 9 ECA, incluyendo todos los estudios reportados por la RS de Berghella. La guía KCE encuentra 2 RS sobre la efectividad del cerclaje (Alfiveric 2012 y Conde Agudelo 2013) y hace un meta análisis con los estudios individuales de ambas revisiones.

Actualización de la búsqueda:

La GPC de KCE realizó la búsqueda desde 1980 hasta el 16 de junio del 2013 por lo que la actualización de la evidencia se hizo para artículos publicados entre el 16 de junio del 2013 y el 30 de agosto del 2017. Se encontró 111 registros para cerclaje, de los cuales se incluyó un ECA de Otsuki (25):

- El ECA de Otsuki comparó dos técnicas de cerclaje y no cerclaje en gestantes con cérvix <25 mm entre la semana 16-26 de gestación (n=106) y encontró que la técnica Shirodkar redujo el riesgo de PPT antes de las 35 semanas.

Evidencia considerada para la formulación de recomendaciones:

Para mujeres con antecedente de PPT, en comparación con gestantes que no tuvieron cerclaje, debido a que la guía NICE encuentra más estudios, los cuales incluyen a los de la guía KCE, se decidió usar sus metaanálisis, cuyos hallazgos fueron:

- No encontraron diferencia en PPT antes de las 37 semanas de gestación: 4 estudios (464/2045=22.69%; RR 0.86 IC 95% 0.59-1.27), ni antes de las 34 semanas de gestación: 3 estudios (244/1539=15.85%; RR 0.76, IC 95% 0.40-1.46)
- No encontraron diferencia en riesgo de muerte perinatal: 3 estudios: 32/1964 (RR 0.67, IC 95% 0.33-1.36)
- No encontraron diferencia para el riesgo de muertes perinatales y neonatales: 3 estudios (RR 0.80 IC 95% 0.58-1.10).

Para mujeres con alto riesgo y **cérvix corto identificado por ecografía transvaginal** que tuvieron cerclaje, en comparación con gestantes que no tuvieron cerclaje, se decidió usar los metaanálisis de KCE por ser los que contaron con más estudios, los cuales encontraron:

- Menos riesgo de PPT <37 semanas: 9 estudios (RR 0.80 IC 95% 0.69-0.95)
- Menos riesgo de PPT <34 semanas: 8 estudios (RR 0.79, IC 95% 0.68-0.93)
- No encontraron diferencia (aunque el valor fue límite) para todas las muertes perinatales: 8 estudios (RR 0.78, IC 95% 0.61-1.00).
- No se encuentran diferencias para PPT <28 semanas, desenlace compuesto de morbilidad neonatal severa, muerte neonatal antes del alta, SDR, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, y retinopatía.
- Mayor riesgo de fiebre en la madre (RR 2.39 IC 95% 1.35-4.23).

- No encontraron diferencias para el desenlace compuesto de eventos adversos maternos (descarga vaginal, sangrado, y fiebre que no requiere antibióticos) ni de ruptura prematura de membranas.

Beneficios y daños de las opciones:

Progesterona:

- En las gestantes asintomáticas con cérvix corto identificado en ecografía transvaginal: la evidencia señala que la progesterona (de cualquier tipo, pero especialmente la vaginal) tiene:
 - **Beneficios:** menor riesgo del desenlace compuesto de PPT a ≤ 34 semanas o muerte fetal en comparación con placebo o con no recibir progesterona. La progesterona vaginal redujo el riesgo de PPT <37 semanas y la progesterona vía oral no.
 - **Daños:** No encuentra diferencias para riesgo de SDR, enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal, muerte neonatal/perinatal, ni hemorragia intraventricular.
 - **Conclusión:** los beneficios de usar progesterona profiláctica superan los potenciales daños.
- En las gestantes asintomáticas con antecedente de PPT espontáneo, la evidencia señala que la progesterona (de cualquier tipo, pero especialmente la vaginal) tiene:
 - **Beneficios:** menor riesgo de PPT <34 semanas y < 37 semanas en comparación con placebo o con no recibir progesterona. Riesgo similar de muerte neonatal en los hijos de quienes recibieron progesterona en comparación con quienes recibieron placebo o no recibieron progesterona.
 - **Daños:** el meta análisis de KCE no reporta daños para este subgrupo de personas.
 - **Conclusión:** los beneficios de usar progesterona profiláctica superan los potenciales daños.

Cerclaje:

- En las gestantes asintomáticas con historia de PPT, la evidencia señala que el cerclaje:
 - **Beneficios:** riesgo similar de PPT <37 semanas, <34 semanas y <28 semanas en quienes tuvieron cerclaje en comparación con quienes no tuvieron cerclaje. Riesgo similar de muerte neonatal en los hijos de quienes tuvieron cerclaje en comparación con los hijos de quienes no tuvieron cerclaje.
 - **Daños:** hubo mayor riesgo de pirexia en las gestantes que tuvieron cerclaje en comparación con quienes no tuvieron cerclaje.
 - **Conclusión:** Los beneficios de cerclaje no superan los potenciales daños.
- En las gestantes con historia de PPT <32 semanas y con cérvix corto en la ecografía identificado antes de las 24 semanas
 - **Beneficios:** hubo menor riesgo de PPT < 37 semanas y <34 semanas pero similar riesgo de PPT < 28 semanas en quienes tuvieron cerclaje en comparación con quienes no tuvieron cerclaje. El riesgo de muerte neonatal fue similar en los

hijos de quienes tuvieron cerclaje en comparación con los hijos de quienes no tuvieron cerclaje.

- **Daños:** Hubo mayor riesgo de pirexia en quienes tuvieron cerclaje en comparación con quienes no tuvieron cerclaje.
- **Conclusión:** los beneficios del cerclaje podrían superar los daños potenciales del cerclaje.

Calidad de la evidencia:

- **Progesterona:**
 - La calidad de la evidencia sobre progesterona vaginal en mujeres con antecedente de PPT fue **baja** para el desenlace de PPT <34 semanas y **muy baja** para el desenlace de PPT <37 semanas (**Tabla GRADE 41 de la GPC KCE**).
 - La calidad de la evidencia sobre progesterona vaginal en mujeres con cérvix corto, fue **moderada** para el desenlace compuesto de PP<34 semanas y muerte neonatal (**Anexo N° 4**).
- **Cerclaje:**
 - Para cerclaje en mujeres con antecedente de PPT, la evidencia fue de **muy baja** calidad para muerte neonatal, PPT <37 semanas, PPT<34 semanas, y PPT<28 semanas y para pirexia en la madre (**Tabla GRADE 43 del suplemento de la GPC de KCE**).
 - Para cerclaje en mujeres con cérvix corto, la evidencia fue de **muy baja** calidad para muerte neonatal y para PPT<28 semanas, <34 semanas y <37 semanas. Asimismo, fue de baja calidad para pirexia en la madre (**Tablas GRADE 44 y 45 del suplemento de la GPC de KCE**).

Valores y preferencias: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta (reducción del riesgo de PPT y muerte neonatal y perinatal) serían relevantes para las gestantes y sus familiares.

Se consideró que las pacientes preferirían tratamiento con progesterona que con cerclaje por ser este último más invasivo. Dentro de las tres vías de administración de progesterona se consideró que las pacientes preferían vía oral en vez de vaginal.

Aceptabilidad y factibilidad:

- **Progesterona:** El GEG-Local consideró que los médicos especialistas en gineco-obstetricia suelen indicar progesterona vaginal y, con menor frecuencia, progesterona oral. Asimismo, consideraron que la presentación de 200 mg no siempre está disponible, y se debe usar dos dosis de 100 mg.
- **Cerclaje:** El GEG-Local consideró que el cerclaje es un procedimiento complejo que se realiza de manera poco frecuente en establecimientos de EsSalud, y que son pocos los médicos especialistas en gineco-obstetricia que están entrenados para realizarlo; por lo que, de recomendarse, esta alternativa sería parcialmente aceptada por los especialistas.

Uso de recursos: La progesterona vaginal de 100 mg tiene un costo bajo por lo que no se consideró que ésta sea determinante para EsSalud. La realización de cerclaje es más cara porque

involucra el uso de una sala de operaciones, mientras que la administración progesterona es un procedimiento ambulatorio.

De la evidencia a la recomendación:

- Progesterona en gestantes asintomáticas con antecedente de PPT espontáneo:
 - **Dirección de la recomendación:** A pesar de que aún se tienen dudas sobre la eficacia de la progesterona, ya que la calidad de la evidencia fue entre baja y muy baja, el GEG-Local consideró que de ser eficaz, los beneficios serían muy altos; y que por otro lado no se han encontrado daños. Por ello, se decidió formular una **recomendación a favor del uso de progesterona**. En cuanto a la dosis, se consideró 200 mg por ser la más usada en los estudios (en nuestro contexto, esto significaría aplicar dos dosis de 100 mg).
 - **Otras consideraciones:** El GEG-Local observó que la evidencia seleccionada solo consideró un ECA para progesterona oral, por lo cual se consideró que esta vía aún no podría indicarse. Por ello, se decidió especificar el uso de progesterona vaginal. Además, dado que la mayoría de estudios incluyó el uso de progesterona desde el inicio del segundo trimestre hasta la semana 34, se consideró que este era el rango recomendable de prescripción.
 - **Fuerza de la recomendación:** Se consideró que progesterona sería preferido por los pacientes, y aceptado y factible por el personal de salud por lo que el GEG-Local consideró que se podría emitir una recomendación **fuerte**.
- Progesterona en gestantes asintomáticas con cérvix corto:
 - **Dirección de la recomendación:** La evidencia sugiere que la progesterona tiene un beneficio en reducir PPT < 34 y <28 semanas, y que no presenta mayores efectos secundarios. Por ello, se decidió formular una **recomendación a favor del uso de progesterona**.
 - **Fuerza de la recomendación:** el efecto de la progesterona en el subgrupo de mujeres asintomáticas con cérvix corto fue menor que en el subgrupo con antecedente de PPT. Sin embargo, dado que los intervalos de confianza fueron muy cercanos a la unidad, a que la calidad de la evidencia fue moderada, y a que la evidencia para distintos desenlaces se suele basar en un solo estudio; el GEG-local decidió formular una recomendación **condicional**.
- Cerclaje para gestantes asintomáticas con historia de PPT o de cuello corto:
 - La evidencia no muestra efecto del cerclaje para gestantes asintomáticas con historia de PPT, pero sí muestra un efecto marginal para gestantes con cuello corto. Sin embargo, el GEG-local consideró que, existiendo como alternativa la progesterona vaginal que es un procedimiento más sencillo y factible, se debería priorizar dicho manejo. Adicionalmente, se consideró que el cerclaje es un procedimiento complejo que se realiza de manera poco frecuente en establecimientos de EsSalud, por lo cual actualmente no se podría implementar de manera adecuada, y mencionar una recomendación acerca de dicho procedimiento podría incurrir en su uso indiscriminado, por lo cual se decidió **no emitir una recomendación** sobre el uso de esta técnica.

Planteamiento de los puntos de buena práctica clínica

1. El GEG-Local consideró importante emitir un punto de BPC sobre la necesidad de brindar información a las gestantes con riesgo de PPT, sospecha de PPT, diagnóstico de PPT o que tengan un PPT planeado. Se consideró que el PPT es un evento con profundo impacto en la gestante, su pareja y familia. Asimismo, se revisaron los estudios que NICE cita al respecto: cinco estudios cualitativos que encuentran que las mujeres y sus familiares desean información clara y precisa sobre su condición, así como sobre la probabilidad de sobrevida y el pronóstico del RN PT (26-30), así como dos ECA, que no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre diferentes estrategias para la entrega de esta información, en depresión postparto (31) y satisfacción sobre el cuidado prenatal (32). De esta manera, se decidió adoptar lo establecido por la guía NICE, que incluye brindar:

- Información sobre probabilidad de sobrevida y otros riesgos a corto y largo plazo del RN, para lo cual se debería brindar valores como frecuencias naturales (ej. 1 en 100)
- Información sobre el cuidado de RN PT incluyendo el establecimiento de salud al cual debe acudir para su cuidado
- Información sobre los problemas inmediatos que se pueden presentar en un RN PT
- Información sobre las posibles consecuencias a largo plazo de la prematuridad (cómo crecen y se desarrollan los RN PT)
- Información sobre cómo establecer su posición sobre la resucitación del RN. Fomentar constantemente posibilidad para hablar y realizar preguntas sobre el tema.
- Cuando sea posible, brindar la oportunidad de visitar la unidad de cuidados neonatales
- Brindar la oportunidad de hablar con un neonatólogo o pediatra.

Asimismo, el GEG-Local consideró importante incluir los siguientes puntos:

- Dar información oral y escrita
- Describir los síntomas y signos de la labor de PPT
- Explicar a la mujer el cuidado que se le podría ofrecer
- Considerar que la mujer (y su familia) pueden estar especialmente ansiosos

2. El GEG-Local consideró importante resaltar que, para identificar cérvix corto (<25mm), la ecografía transvaginal debería realizarse en todas las gestantes durante el segundo trimestre entre las 18 y 22 semanas de gestación, similar a lo consensuado en otras GPC (33).

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Puntos de buena práctica clínica:

1. Brindar información y apoyo a gestantes con riesgo de PPT, sospecha de PPT, diagnóstico de PPT o en quienes haya sido necesario planear un PPT (así como a sus familiares), que incluya:
 - Dar información oral y escrita
 - Describir los síntomas y signos de la labor de PPT
 - Explicar a la mujer el cuidado que se le podría ofrecer
 - Dar información sobre probabilidad de sobrevida y otros riesgos a corto y largo plazo del RN, para lo cual se deberán expresar las cifras como frecuencias naturales (ej. 1 en 100)
 - Informar sobre el cuidado de RN PT incluyendo el establecimiento de salud al cual debe acudir para su cuidado
 - Informar sobre los problemas inmediatos que se pueden presentar en un RN PT
 - Informar sobre las posibles consecuencias a largo plazo de la prematuridad (cómo crecen y se desarrollan los RN PT)
 - Informar sobre cómo la gestante puede establecer su posición sobre la resucitación del RN. Fomentar constantemente posibilidad para hablar y realizar preguntas sobre el tema.
 - Cuando sea posible, brindar la oportunidad de visitar la unidad de cuidados neonatales
 - Brindar la oportunidad de hablar con un neonatólogo o pediatra.
 - Considerar que la mujer (y su familia) pueden estar especialmente ansiosos

Recomendaciones:

1. En gestantes asintomáticas con antecedente de PPT espontáneo, recomendamos indicar progesterona vaginal micronizada (200 mg, una vez al día [durante la noche] desde el inicio del segundo trimestre en adelante o por lo menos hasta la semana 34).

Recomendación fuerte a favor

Calidad de evidencia: Muy baja ⊕⊖⊖⊖

2. En gestantes asintomáticas con cérvix corto identificado en ecografía transvaginal sugerimos indicar progesterona vaginal micronizada (200 mg, una vez al día [durante la noche] desde el inicio del segundo trimestre en adelante o por lo menos hasta la semana 34).

Recomendación condicional a favor

Calidad de evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊖

Puntos de buena práctica clínica:

2. La identificación del cérvix corto (<25mm) debería realizarse en la ecografía transvaginal del segundo trimestre en todas las gestantes entre las 18 y 22 semanas de gestación.