

# PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

[www.elsevier.es/pog](http://www.elsevier.es/pog)



## REVISIÓN

### Cribado de parto pretérmino en el primer trimestre de la gestación\*



Francisca S. Molina <sup>a,b,\*</sup>, Giselle B. Touzet <sup>c,d</sup>, Txantón Martínez-Astorquiza <sup>e</sup>  
y Kypros H. Nicolaides <sup>f,g</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Medicina Materno-Fetal, UGC de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario San Cecilio (HUSC), Granada, España

<sup>b</sup> Unidad de Ecografía, Centro Gutenberg, Granada, España

<sup>c</sup> Sociedad Argentina de Ultrasonografía en Medicina y Biología (SAUMB), Buenos Aires, Argentina

<sup>d</sup> Sección de Diagnóstico Prenatal, TCba Centro de Diagnóstico, Buenos Aires, Argentina

<sup>e</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Cruces, Bilbao, España

<sup>f</sup> Harris Birthright Research Centre of Fetal Medicine, King's College Hospital, Londres, Reino Unido

<sup>g</sup> Department of Fetal Medicine, University College Hospital, Londres, Reino Unido

Recibido el 14 de abril de 2014; aceptado el 21 de abril de 2014

Disponible en Internet el 2 de junio de 2014

#### PALABRAS CLAVE

Parto pretérmino;  
Cribado;  
Primer trimestre;  
Embarazo

**Resumen** La realización temprana en el primer trimestre de la gestación de un test de cribado combinado de parto pretérmino y la instauración temprana de estrategias preventivas en los pacientes de alto riesgo pueden disminuir más eficazmente las tasas de parto pretérmino.

En este artículo de revisión, repasamos las distintas variables maternas, gestacionales, marcadores ecográficos, bioquímicos y los modelos predictivos publicados hasta la fecha para el cribado de parto pretérmino en el primer trimestre de la gestación.

© 2014 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Preterm delivery;  
Screening;  
First trimester;  
Pregnancy

#### First-trimester screening for preterm delivery

**Abstract** First-trimester combined screening for preterm delivery and the early initiation of preventive strategies in high-risk patients can effectively reduce preterm delivery rates.

In this article, we review the maternal and gestational variables, ultrasound markers, biochemical substances, and distinct predictive models published to date for screening of preterm birth in the first trimester.

© 2014 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* La evidencia sobre cribado de parto pretérmino en el primer trimestre es limitada. La implementación de estrategias preventivas desde el primer trimestre del embarazo puede reducir más las tasas de parto pretérmino.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fsoniamolina@gmail.com](mailto:fsoniamolina@gmail.com) (F.S. Molina).

## Introducción

El parto pretérmino es la causa principal de muerte y morbilidad perinatal, sobre todo en aquellos partos anteriores a las 34 semanas de gestación<sup>1</sup>. La prevalencia del parto antes de la semana 34 es del 2% en embarazos únicos y, en 2 tercios de los casos, es debido a un inicio espontáneo y en el otro tercio la causa es iatrogénica, principalmente debido a preeclampsia<sup>2</sup>.

La tasa de parto pretérmino no ha decrecido en los últimos 30 años<sup>3</sup>, y aunque los avances en los cuidados neonatales han supuesto una mayor supervivencia para los recién nacidos muy prematuros, si queremos de verdad reducir el impacto causado por la alta morbilidad de esta condición, debemos identificar un test de cribado precoz de este problema e iniciar en un momento precoz del embarazo una estrategia eficaz para prevenirlo.

La mayoría de los estudios sobre cribado de parto pretérmino y posibles terapéuticas profilácticas en pacientes de alto riesgo han partido del segundo trimestre de la gestación, y esto tiene 2 inconvenientes: primero, el inevitable fallo en identificar incompetencia cervical causante de aborto tardío y segundo, que la eficacia de las posibles estrategias terapéuticas, ya sea la progesterona, el cerclaje, el pesario cervical etc., puede estar inversamente relacionada con la precocidad con la que se instauren. Por lo tanto, la realización temprana en el primer trimestre de la gestación de los test de cribado de parto pretérmino y la instauración temprana de esas estrategias preventivas es un objetivo importante para mejorar nuestro impacto en la reducción del parto pretérmino.

En este artículo de revisión repasaremos los factores relacionados y los test de cribado de parto pretérmino

descritos en el primer trimestre de la gestación hasta la fecha, centrados en el parto pretérmino espontáneo.

## Factores demográficos y de la gestación actual

Las características maternas y su relación con el parto pretérmino espontáneo han sido motivo de numerosos estudios. La edad materna, como factor pronóstico de resultados perinatales adversos, ha sido uno de los temas más estudiados. Con respecto a su asociación con el parto pretérmino, los resultados son muy diversos. Beta et al.<sup>4</sup> publicaron un trabajo con 33.000 pacientes y concluyeron que el aumento en la edad materna conlleva un aumento en el riesgo de parto pretérmino. Estos hallazgos coinciden con los encontrados por Cnattingius et al.<sup>5</sup> pero son opuestos a los encontrados por Goetzinger<sup>6</sup> en los que fue mayor el porcentaje de parto pretérmino en mujeres de menor edad. Uno de los motivos de esta diversidad de resultados podría ser la falta de discriminación entre el parto pretérmino espontáneo y el iatrogénico y el distinto punto de corte, en 34 o 37 semanas, para definir parto pretérmino. Recientemente Khalil et al.<sup>7</sup> publicaron un artículo relacionando la edad materna con los resultados perinatales adversos con ajuste por factores de «confusión». Analizaron a 76.000 pacientes y llegaron a la conclusión de que la edad materna avanzada no está relacionada con un aumento en el riesgo de parto pretérmino.

Existen publicaciones menos disímiles entre sí cuando se relaciona el parto pretérmino con la etnia materna. La ascendencia africana fue asociada con aumento en el riesgo

**Tabla 1** Análisis de regresión logística para la predicción de parto prematuro espontáneo antes de la semana 34 basado en características maternas e historia obstétrica

Variable independiente	Variable única			Multivariable		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<i>Edad (años)</i>	1,009	0,991-1,028	0,320	1,027	1,008-1,047	0,006
<i>Peso (kg)</i>	1,004	0,997-1,011	0,260	-	-	-
<i>Altura (cm)</i>	0,977	0,962-0,992	0,003	0,981	0,966-0,997	0,022
<i>Origen racial:</i>			<0,0001			<0,0001
Caucásico (referencia)	1			1		
Africano	1,778	1,401-2,257	<0,0001	1,765	1,372-2,272	<0,0001
Sudasático	1,757	139-2,709	0,011	1,741	1,112-2,726	0,015
Este asiático	1,180	0,533-2,514	0,669	1,161	0,540-2,496	0,701
Mixto	0,688	0,305-1,553	0,369	0,679	0,300-1,539	0,354
<i>Tabaquismo</i>	1,577	1,143-2,174	0,005	1,813	1,297-2,534	<0,0001
<i>Concepción asistida</i>	1,722	1,114-2,261	0,014	1,713	1,095-2,679	0,018
<i>Historia de abuso de alcohol</i>	0,563	0,140-2,268	0,419	-	-	-
<i>Historia de abuso de fármacos</i>	0,853	0,211-3,447	0,824	-	-	-
<i>Historia obstétrica:</i>			<0,0001			<0,0001
Nulípara	1			1		
Un parto espontáneo entre semana 16-30	6,611	4,005-10,910	<0,0001	5,848	3,524-9,704	<0,0001
Dos partos espontáneos entre semana 16-30	23,678	8,744-64,120	<0,0001	18,725	6,789-51,748	<0,0001
Un parto espontáneo entre semana 16-30 + 1 parto tras semana 37	1,999	0,932-4,290	0,075	1,548	0,715-3,349	0,267
Un parto espontáneo entre semana 31-36	2,616	1,533-4,463	<0,0001	2,331	1,361-3,993	0,002
Un parto espontáneo en semana 37	0,654	0,516-0,828	<0,0001	0,583	0,456-0,747	<0,0001

Fuente: Adaptada de Beta et al.<sup>4</sup>.

de parto pretérmino, como también lo fue la sudasiática (**tabla 1**). Un estudio reciente de Khalil et al.<sup>8</sup> demostró que la ascendencia materna está fuertemente asociada con los resultados perinatales adversos, y que el porcentaje de parto pretérmino espontáneo fue mayor en la etnia negra y la sudasiática.

El tabaquismo también ha sido motivo de investigación en lo que respecta a su asociación con los resultados perinatales adversos. Varios estudios coinciden en que fumar durante el embarazo aumenta la probabilidad de tener un parto pretérmino espontáneo.

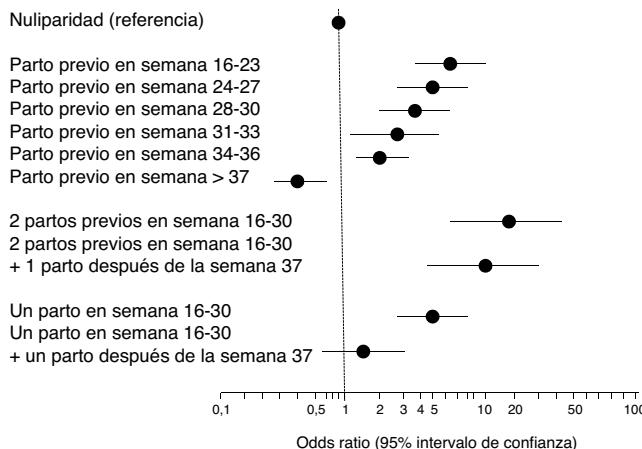
Otro de los factores estudiados relacionados con el parto pretérmino es el modo de concepción. Algunas publicaciones afirman que los embarazos concebidos por inducción de la ovulación u otro tipo de fertilización asistida aumentan el riesgo de parto pretérmino.

La estatura materna fue estudiada por Beta et al., encontrando una relación inversa con el riesgo de parto pretérmino espontáneo. El riesgo de una mujer de 180 cm es de 0,6% y aumenta a 1,3% si la estatura es de 140 cm.

La situación social de las pacientes fue evaluada en 84.000 mujeres nulíparas por el grupo de Smith<sup>9</sup>, encontrando una fuerte asociación positiva con el parto pretérmino en aquellas pacientes solteras y con menor nivel socioeconómico.

La historia obstétrica está fuertemente asociada con el riesgo de parto pretérmino y esto fue analizado en 33.000 pacientes por Beta et al. (**fig. 1**). Ellos encontraron que el riesgo de parto pretérmino antes de la semana 34 está inversamente relacionado con la edad gestacional a la que ocurrió el parto previo, disminuyendo desde un 7% si fue entre las 16-24 semanas, a un 3% si fue a las 31-33 semanas, hasta a un 0,6% si todos los partos fueron a término. Los autores describen también que en mujeres con antecedente de parto pretérmino existe un mecanismo protector, si además la paciente tuvo un episodio de parto a término.

En resumen, podríamos afirmar que los factores maternos que aumentan el riesgo de tener un parto pretérmino espontáneo son la estatura materna (a menor estatura, mayor riesgo), la raza negra y la sudasiática, el tabaquismo materno durante la gestación y los métodos de concepción asistida. Estos factores, sumados al antecedente de parto previo entre



**Figura 1** Odds ratio y 95% de intervalo de confianza para parto pretérmino espontáneo antes de la semana 34 de la historia obstétrica previa.

Fuente: Adaptada de Beta et al.<sup>4</sup>.

las 16 y 34 semanas de gestación, son los factores más fuertemente relacionados con el parto pretérmino y según diferentes trabajos, estos factores combinados tendrían una tasa de detección (TD) global aproximada del 27,5% para un 10% de tasa de falsos positivos (TFP) (**tabla 1**).

## Cervicometría

Varios estudios sobre cervicometría en el primer trimestre del embarazo han concluido que esta no es útil para predecir parto pretérmino<sup>10-12</sup>. La media o mediana de la longitud cervical en dichos estudios (40-44 mm) fue considerablemente mayor que en los estudios publicados sobre cervicometría en el segundo trimestre. Una posible hipótesis, por tanto, para explicar esto era que el acortamiento cervical que sucede en casos de parto pretérmino no hubiera estado presente desde el primer trimestre, o que no se hubiera reconocido dicho acortamiento al haber incluido el istmo uterino en la medida del cérvix, de forma inadvertida. Para aclarar este apartado Greco et al.<sup>13</sup> realizan un estudio para estandarizar la técnica de medida de la cervicometría en el primer trimestre y estudiar el valor potencial de esta medida en la predicción del parto pretérmino. Este grupo se basó en la medida de la cervicometría propuesta por Sonek y Shellhaas en el año 1998<sup>14</sup>. Con la gestante en posición de litotomía dorsal, tras vaciar la vejiga urinaria, el traductor vaginal (2,7-9,3 MHz) se introduce en el fórnix anterior vaginal y se ajusta hasta obtener una imagen ecográfica sagital de la longitud entera del canal cervical sin ejercer presión sobre el mismo. El canal suele estar bien delimitado por la mucosa endocervical que normalmente presenta una ecogenicidad menor que los tejidos circundantes, aunque ocasionalmente puede ser mayor. El aumento de la imagen debe ser tal que la mayoría de la pantalla esté ocupada por el cuello del útero, y en el extremo interno de la pantalla debe poder visualizarse el saco gestacional. La medida del cérvix corresponde solo a la zona glandular que rodea el canal, y la medida menor entre el final del canal y el saco gestacional corresponde al istmo uterino (**fig. 2**).

Durante el periodo de estudio, de julio de 2009 a febrero de 2010, los autores midieron la longitud cervical entre las semanas 11 y 13 de la gestación a 1.508 embarazadas con feto único que parieron tras la semana 24 de gestación. Excluyeron casos que acabaron en interrupción voluntaria del embarazo, aborto o muerte fetal antes de la semana 24 y aquellos con parto iatrogénico antes de la semana 34 de gestación.

De las pacientes incluidas en el estudio, 16 (1,1%) tuvieron un parto espontáneo antes de la semana 34 de gestación. La longitud cervical fue medida de nuevo entre las semanas 20 y 24 de embarazo a 1.320 de esas pacientes, incluyendo a 12 que parieron espontáneamente antes de la semana 34. La media de la longitud cervical en el primer trimestre fue de 32,4 mm (percentil 5 = 25,6 mm, percentil 95 = 65,3 mm), la media del istmo uterino fue de 13,8 mm (rango 0-49,4 mm).

Las embarazadas con parto pretérmino espontáneo antes de la semana 34 presentaron una media de la longitud cervical en el primer trimestre significativamente más corta que las que parieron después, pero no hubo diferencias significativas en la longitud del complejo cérvix-istmo cuando este se media como un todo, sin hacer distinciones entre las 2 partes. La longitud cervical fue menor de la media en los 16



**Figura 2** Medida correcta de la longitud cervical en el primer trimestre de la gestación. La línea discontinua mide el canal cervical rodeado por la zona glandular y la línea continua delimita el istmo uterino.

casos con parto pretérmino y la medida fue menor de 25 mm en el 37,5% de los casos que tuvieron parto antes de las 34 semanas, versus un 2,8% de los que parieron más tarde.

Es posible que los estudios previos que investigaban el valor del cribado de la cervicométría en el primer trimestre hayan medido la longitud del complejo cérvix-istmo en lugar del canal solo y que el acortamiento descrito en el tercer trimestre fuera la consecuencia de la formación del segmento inferior uterino con la obliteración del istmo. Por tanto, la aparente contradicción respecto al uso de la cervicometría en el primer trimestre para detectar el parto pretérmino puede deberse a la confusión en los estudios anteriores, que midieron en lugar del cérvix solo el complejo cérvix-istmo. En el estudio de Greco et al., tampoco encontraron diferencias significativas entre la longitud de este complejo en las pacientes con parto antes y después de la semana 34.

En el mismo año 2011, Souka et al.<sup>15</sup> reproducen un trabajo similar en 978 embarazadas, concluyendo que la cervicométría en el primer trimestre, realizada con los mismos criterios, puede predecir el parto pretérmino antes de la semana 34 (odds ratio 0,746; IC 95%: 0,649-0,869; área bajo la curva: 0,759). La TD de la cervicométría en el primer trimestre para detectar parto espontáneo antes de las semanas 37, 34 y 32 de la gestación eran respectivamente 27, 50 y 55% para una TFP fija del 25%.

## Marcadores bioquímicos

Dentro de los indicadores en suero materno, se han analizado muchos posibles factores predictores de parto pretérmino en el primer trimestre: los marcadores bioquímicos de aneuploidías como la PAPP-A y la beta HCG libre<sup>16</sup>, la proteína placentaria 13<sup>17</sup>, el ADAM 12<sup>6</sup> entre otros. Muchos de esos trabajos estuvieron enfocados en la detección de parto pretérmino sin distinción entre espontáneo y iatrogénico. Ninguno de estos factores ha demostrado una buena TD para la predicción de parto pretérmino espontáneo.

La alfafetoproteína (AFP), un equivalente fetal de la albúmina materna, es sintetizada por el saco vitelino y el hígado fetal. Esta proteína atraviesa la placenta y puede ser medida en suero materno. Esta proteína ha sido ampliamente validada para la detección de defectos del tubo neural y también fue motivo de investigación de resultados perinatales adversos. La mayoría de los trabajos publicados sobre esta proteína fueron realizados en el segundo trimestre. Un trabajo publicado por Beta et al. en el 2011<sup>18</sup> de casos controles, donde midieron la AFP en las semanas 11-13 + 6 en 33 casos de parto espontáneo pretérmino antes de la semana 34 y los compararon con 99 casos controles, encontraron que la AFP fue significativamente mayor en los casos de parto pretérmino espontáneo comparada con aquellos con parto después de la semana 37 (0,97 vs. 1,33; p = 0,006). Este mismo grupo concluyó que la TD de parto pretérmino espontáneo antes de la semana 34, utilizando historia materna y AFP, fue de 36% para una TFP del 10%.

## Otros factores de cribado

Existen otros factores que han sido estudiados para la predicción precoz de parto pretérmino.

La concentración de selenio en suero materno fue analizada durante el primer trimestre por el grupo de Rayman et al. Este mineral se encuentra en muchos alimentos y es necesario para mediar la respuesta inmunológica. Algunas enzimas que contiene este mineral pueden atenuar la respuesta inflamatoria excesiva que está involucrada en los resultados perinatales adversos. Este grupo analizó a 1.129 pacientes holandesas caucásicas con embarazos únicos y realizó una extracción de sangre para determinar la concentración de selenio a las 12 semanas de embarazo. Determinaron como punto de corte para el diagnóstico de parto pretérmino las 37 semanas y dividieron a las pacientes en 2 grupos: parto pretérmino iatrogénico y espontáneo. Encuentran que las concentraciones de selenio fueron significativamente menores en aquellas mujeres que tuvieron un parto pretérmino antes de la semana 37 y este resultado fue independiente del desarrollo de preeclampsia. El OR para el hallazgo de concentraciones de selenio por debajo del percentil 25 a las 12 semanas, para IC 95% en este estudio fue de 2,18<sup>19</sup>.

Otro de los marcadores estudiados para la predicción temprana de parto pretérmino espontáneo fue la concentración de la proteína ligadora-1 del factor de crecimiento insulino-like fosforilado, el (phIGFBP-1) en fluido vaginal y cervical. Esta proteína es sintetizada por las células deciduales y cualquier disrupción de la interfase coriodecidual resultará de una pérdida de esta proteína hacia el canal cérvico-vaginal. El grupo de Kallioniemi et al.<sup>20</sup> analizó prospectivamente esta proteína en 4.981 mujeres con embarazo simple y múltiple, entre las semanas 12 y 13 + 6 de gestación. Concentraciones mayores a 10 µg/l en el fluido cervical y vaginal se asociaron con parto pretérmino espontáneo antes de la semana 37 y antes de la semana 32 de gestación. Ajustando los valores por factores de confusión, los OR para un IC de 95% de esta medida en el fluido vaginal fueron de 5,3 y 2,8 para la predicción de parto antes de la semana 32 y antes de la semana 37. En el caso del fluido cervical el OR fue de 3,1 y 1,7 para el parto antes de la

semana 32 y 37, respectivamente. Sin embargo, la sensibilidad para la predicción de parto pretérmino espontáneo antes de la semana 32 y 37 fue de 27 y 11% para el análisis del fluido vaginal y de 54 y 37% para el fluido cervical. El valor predictivo negativo de este marcador en el fluido vaginal fue de 99,6 y 96,5% para parto prematuro antes de semana 32 y 37. Similares valores predictivos negativos se encontraron en el fluido cervical.

## Modelos integrados de cribado de parto pretérmino en el primer trimestre de la gestación

Toda esa información expuesta anteriormente debe combinarse en modelos integrados de cribado de parto pretérmino que ofrezcan en la práctica clínica test eficaces de detección y que nos permitan rediseñar estrategias preventivas para la población de alto riesgo desde el primer trimestre del embarazo; así tendremos posiblemente un mayor impacto en su prevención que con las políticas pasadas que arrancaban desde el segundo trimestre.

En la actualidad existen publicados 3 modelos integrados de prevención de parto pretérmino en el primer trimestre que exclusivamente se centren en el parto espontáneo:

El primero, publicado en 2011 por Beta et al.<sup>4</sup>, desarrolló un modelo de predicción de parto espontáneo antes de la semana 34 de embarazo basado en los factores maternos y de historia obstétrica que hemos visto anteriormente. Este modelo podría predecir en el primer trimestre del embarazo un 38,2% de los partos pretérmino en mujeres con embarazos previos de más de 16 semanas para un 10% de TFP. Estudiaron además, en el mismo trabajo, distintos marcadores bioquímicos de función y perfusión placentaria como el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas, fracción libre de la gonadotrofina coriónica humana, factor de crecimiento placentario, proterina placentaria 13, desintegrinas, metaloproteasa 12, inhibina y activina A entre otros, concluyendo que su análisis no añadía mayor TD al modelo previo.

El segundo modelo, publicado en 2012 por Greco et al.<sup>21</sup>, combina la medida de la longitud cervical entre las semanas 11 y 13 de gestación con las características maternas. En este estudio se incluyó a casi 10.000 pacientes. La tasa de parto espontáneo antes de la semana 34 fue del 1%. El análisis de regresión multivariante demostró que eran predictores independientes de una menor longitud cervical: la longitud cráneo caudal fetal, la edad materna y su estatura, el grupo étnico y la paridad. El múltiplo de la mediana de la longitud cervical corregida por las características maternas fue significativamente inferior en el grupo de pacientes que parieron antes de la semana 34 (0,892 MoM; IC 95%: 0,829-0,945) que en el que parieron después de esa edad gestacional (0,994 MoM; IC 95%: 0,919-1,082;  $p < 0,0001$ ). Concluyeron que la combinación de cervicométria en el primer trimestre con el estudio de las características maternas puede conseguir una TD del parto pretérmino antes de la semana 34 del 54,8% (IC 95%: 44,7-64,6) para una TFP del 10%.

El tercer modelo, publicado por Sananes et al. en el año 2013<sup>22</sup>, es un estudio de cohortes basado en datos recogidos prospectivamente entre el 1 de enero de 2000 y el 30 de noviembre del 2011. Los autores construyen un modelo de predicción del parto pretérmino antes de la semana 37,

basado en el análisis multivariante de regresión logística con datos de 31.834 pacientes, de los cuales un 3,7% parieron antes de la semana 37. El modelo se basa en la edad materna, el índice de masa corporal, el hábito tabáquico y la historia obstétrica. La TD de parto antes de la semana 37 fue del 23,3% en su población para un 10% de TFP. El valor predictivo positivo en el modelo fue del 7,4 y el negativo del 97,2. Los autores concluyen que este modelo predictivo podría seguramente mejorarse si hubieran podido incluir en el mismo la medida de la longitud cervical y algunos marcadores bioquímicos en suero materno.

## Conclusiones

La evidencia científica de las estrategias de cribado de parto pretérmino en el primer trimestre es limitada aún.

Debemos continuar trabajando en nuevos modelos integrales de cálculo de riesgo de parto pretérmino en el primer trimestre de la gestación que incluyan características demográficas y gestacionales, marcadores ecográficos, biofísicos y bioquímicos para individualizar mejor el riesgo de parto pretérmino de nuestras pacientes.

Aún está por demostrar si las estrategias preventivas de parto pretérmino ya probadas en segundo trimestre como la progesterona, el cerclaje cervical o el pesario reducen más la tasa de parto pretérmino si se aplican a una población mejor cribada y si se inician desde el primer trimestre de la gestación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008;371:261–9.
2. Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther*. 2011;29:183–96.
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371:75–84.
4. Beta J, Akolekar R, Ventura W, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11-13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31:75–83.
5. Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Isotalo L. Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome. A population-based study. *JAMA*. 1992;268:886–90.
6. Goetzinger KR, Cahill AG, Kemna J, Odibo L, Macones GA, Odibo AO. First-trimester prediction of preterm birth using ADAM12, PAPP-A, uterine artery doppler, and maternal characteristics. *Prenat Diagn*. 2012;32:1002–7.
7. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: A cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42:634–43.
8. Khalil A, Rezende J, Akolekar R, Syngelaki A, Nicolaides KH. Maternal racial origin and adverse pregnancy outcome: A cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41:278–85.
9. Smith GC, Shah I, White IR, Pell JP, Crossley JA, Dobbie R. Maternal and biochemical predictors of spontaneous preterm

- birth among nulliparous women: A systematic analysis in relation to the degree of prematurity. *Int J Epidemiol.* 2006;35:1169–77.
- 10. 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 Obstet Gynecol.* 2003;21:135–9.
  - 11. Conoscenti G, Meir YJ, D'Ottavio G, et al. Does cervical length at 13–15 weeks' gestation predict preterm delivery in an unselected population? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:128–34.
  - 12. Ozdemir I, Demirci F, Yucel O, Erkorkmaz U. Ultrasonographic cervical length measurement at 10–14 and 20–24 weeks gestation and the risk of preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;130:176–9.
  - 13. Greco E, Lange A, Ushakov F, Calvo JR, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from endocervical length at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31:84–9.
  - 14. Sonek J, Shellhaas C. Cervical sonography: A review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11:71–8.
  - 15. Souka AP, Papastefanou I, Michalitsi V, Salambasis K, Chrelias C, Salamalekis G, et al. Cervical length changes from the first to second trimester of pregnancy, and prediction of preterm birth by first-trimester sonographic cervical measurement. *J Ultrasound Med.* 2011;30:997–1002. Fe de erratas en: *J Ultrasound Med.* 2011;30:1753.
  - 16. Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:147–52.
  - 17. Stout MJ, Goetzinger KR, Tuuli MG, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. First trimester serum analytes, maternal characteristics and ultrasound markers to predict pregnancies at risk for preterm birth. *Placenta.* 2013;34:14–9.
  - 18. Beta J, Bredaki FE, Rodriguez Calvo J, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein at 11–13 weeks' gestation in spontaneous early preterm delivery. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30:88–93.
  - 19. Rayman MP, Wijnen H, Vader H, Kooistra L, Pop V. Maternal selenium status during early gestation and risk for preterm birth. *CMAJ.* 2011;183:549–55.
  - 20. Kallioniemi H, Rahkonen L, Heikinheimo O, Paavonen J. Early pregnancy vaginal fluid phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 predicts preterm delivery. *Prenat Diagn.* 2013;33:378–83.
  - 21. Greco E, Gupta R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31:154–61.
  - 22. Sananes N, Meyer N, Gaudineau A, Aissi G, Boudier E, Fritz G, Viville B, et al. Prediction of spontaneous preterm delivery in the first trimester of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;171:18–22.