

Artículo de Revisión

Prevención de Parto Prematuro en Gemelar: ¿Qué hay de nuevo?.

Dra. Camila Fernández Niklitschek.¹

Dr. José Andres Poblete Lizana.¹

¹Unidad de Medicina Materno Fetal. División de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

La incidencia del embarazo gemelar ha aumentado en todo el mundo de manera significativa en los últimos años. Uno de los principales problemas asociados es la prematuridad, la cual afecta prácticamente al 50% de los embarazos gemelares, y es la causa única más importante de morbilidad y mortalidad perinatal. En este contexto cobran cada vez más importancia las medidas de prevención del parto prematuro. En el embarazo único, existe evidencia sólida para recomendar el uso de múltiples estrategias de prevención, con resultados alentadores. En gestaciones múltiples en cambio, la información es menor y los resultados menos prometedores. Este artículo tiene como objetivo revisar la evidencia disponible sobre diferentes técnicas de prevención del parto prematuro en embarazos gemelares.

ABSTRACT

The incidence of twin pregnancy has increased significantly worldwide in recent years. One of the main associated problems is prematurity, which affects almost 50% of twin pregnancies, and is the single most important cause of perinatal morbidity and mortality. In this context, measures of prevention of preterm delivery are becoming increasingly important. In single pregnancy, there is strong evidence to recommend the use of multiple prevention strategies, with encouraging results. In multiple gestations, the information is smaller and the results less promising. This article aims to review available evidence on different techniques for preventing preterm birth in twin pregnancies.

La incidencia del embarazo gemelar ha aumentado en todo el mundo de manera significativa en los últimos años. En Chile, se ha observado un incremento del 11% en los últimos 9 años, esto probablemente explicado por el aumento del uso de técnicas de reproducción asistida y un desplazamiento de la maternidad hacia edades mayores de la mujer (1). Lo anterior, cobra gran relevancia al recordar que el embarazo múltiple es de alto riesgo obstétrico, concentrando el 15% de la morbilidad perinatal total.

Uno de los principales problemas asociados es la prematuridad, la cual afecta prácticamente al 50% de los embarazos gemelares (2).

El parto prematuro es la causa única más importante de morbilidad y mortalidad perinatal. Excluidas las malformaciones congénitas, el 75% de las muertes perinatales son atribuibles a prematuridad, siendo en globo el riesgo de muerte de un prematuro 20 veces mayor que el de un RN de término (3). Por otra parte, la edad gestacional al parto juega también un rol esencial en el pronóstico perinatal, así la prematuridad menor de 32 semanas, conlleva la mayor morbimortalidad neonatal y la mayor tasa de secuelas. En Estados Unidos los embarazos gemelares a pesar de corresponder solo al 3% del total de nacimientos, explican el 23% de los partos

antes de las 32 semanas de embarazo. (2,4,5)

En este contexto cobran cada vez mas importancia las medidas de prevención del parto prematuro. En el embarazo único, existe evidencia sólida para recomendar el uso de múltiples estrategias de prevención, con resultados alentadores. En gestaciones múltiples en cambio, la información es menor y los resultados menos prometedores. Este artículo tiene como objetivo revisar la evidencia disponible sobre diferentes técnicas de prevención del parto prematuro en embarazos gemelares

REPOSO HOSPITALIZADO

Una de las practicas más frecuentemente utilizadas por gineco-obstetras para prevención de parto prematuro es el reposo, el cual en un gran porcentaje de las pacientes se realiza hospitalizado. Esta medida se basa en estudios observacionales que han relacionado actividad física con riesgo de parto prematuro (5).

Existe una revisión sistemática (2010), que incluyó 7 estudios y 713 mujeres con embarazos múltiples, en la cual se comparó hospitalización profiláctica a las 30 semanas versus hospitalización selectiva. No existieron diferencias en la tasa de parto prematuro, ni mortalidad perinatal, con una reducción marginal de los recién nacidos (RN) < 2500 g. (RR 0.92 [0,85-1]). Por otro lado, si se observaron diferencias importantes en costos económicos y estrés materno. (6). Otros estudios observacionales publicados también han sugerido un efecto más bien desfavorable para el reposo absoluto (7,8).

Es así como, a pesar de haberse demostrado un efecto beneficioso en el reposo relativo, el reposo hospitalizado es discutible. Recomendamos evaluar su necesidad caso a caso, considerando los factores de riesgo de la paciente y sus condiciones biopsicosociales.

PROGESTERONA.

Progesterona es una hormona que juega un rol fundamental en la gestación, participando desde el proceso de implantación hasta el de mantención de la quiescencia durante el embarazo. Se ha utilizado para la prevención de parto prematuro, existiendo dos modalidades; la progesterona

natural que puede ser administrada a modo de comprimidos como progesterona micronizada o en gel, ambas vía vaginal; y la progesterona sintética, cuya administración es intramuscular.

Su uso para la prevención de parto prematuro en embarazos únicos tiene evidencia sólida que lo respalda (9). En embarazo gemelar, en cambio, la evidencia aún no es tan concluyente. Una de las posibles explicaciones es que la mayoría de los estudios se han realizado sin considerar longitud cervical (LC), incluyendo principalmente pacientes con cervicometría normal.

Hasta la fecha se han publicado al menos 12 estudios clínicos randomizados (ECR) sobre uso de progesterona en embarazo gemelar, ver Tabla 1. En 3 de estos se utilizó 17-OH Caproato de progesterona intramuscular y en los otros 9, progesterona micronizada vaginal en dosis de 200 a 400 mg diarios. Solo en uno de estos estudio se consideró la longitud cervical como criterio de inclusión (10-22). Es así, como en el grupo general de embarazo múltiple, es decir con cervicometría normal o desconocida, parece claro que el uso de progesterona, ya sea natural o sintética, no tiene mayor utilidad. Un escenario diferente se nos plantea al analizar el subgrupo de embarazos múltiples asintomáticos con cuello corto (≤ 25 mm), con el fin de seleccionar aquellas pacientes con mayor riesgo. Hasta fines del 2016, se han publicado dos meta análisis que evalúan este grupo, en ninguno de estos se ha logrado demostrar una reducción en la tasa de parto prematuro, sin embargo, ambos demuestran una reducción estadísticamente significativa de morbilidad neonatal compuesta cercana al 40% (9,23). Estos estudios incluyen un bajo número de pacientes; 52 y 116 en cada estudio, y corresponden al sub-análisis de pacientes individuales de estudios que no estaban diseñados para evaluar la reducción de parto prematuro exclusivamente en Gemelares, sino más bien en embarazos de alto riesgo de parto prematuro incluyendo tanto gestaciones únicas como múltiples. Recientemente, se publicó un ECR que incluyó 250 embarazos gemelares bicoriales asintomáticos con LC 20-25 mm evaluado a las 20-24 semanas de edad gestacional (EG). Estos fueron randomizados a recibir; progesterona vaginal 400 mg diarios a partir de las 20-24 semanas; o no tratamiento. Se demostró una reducción de la tasa de parto prematuro antes de

las 34 semanas del 33% RR 0,67 [IC 95% 0,49-0,90], así como también de parto prematuro antes de las 32 semanas EG, RN menores de 1500 y 2500 grs, síndrome de distress respiratorio, mortalidad neonatal precoz y necesidad de ventilación mecánica en los recién nacidos del grupo expuesto a progesterona (22). Lo relevante de este trabajo es que es el primer ECR que ha demostrado que progesterona vaginal en dosis de 400 mg diarios, podría reducir el parto prematuro en embarazos gemelares con LC \leq 25 mm.

En Enero del 2017, fue publicada en *Ultrasound* (24), la actualización del metaanálisis del uso de progesterona vaginal en pacientes con embarazo gemelar asintomáticas, con cérvix corto (< 25 mm), en el trimestre medio del embarazo. El grupo que recibió progesterona tuvo una reducción significativa del riesgo de parto prematuro entre 30 y 35 semanas, muerte neonatal, síndrome de distress respiratorio, morbi-mortalidad neonatal compuesta y ventilación mecánica. No hubo diferencias significativas en los resultados de neurodesarrollo entre los 4 y 5 años de vida, al comparar el grupo placebo y el grupo de progesterona. Esta información, sin duda, establece el beneficio del uso de progesterona en este grupo de pacientes con cérvix corto y asintomáticas.

En relación a la periodicidad de la medición de la longitud del cérvix en embarazos gemelares, existe evidencia que apoyo las medidas seriadas cada 2 a 4 semanas, desde las 18 semanas y hasta las 32 semanas, lo cual mejora la capacidad diagnóstica del método y reduce la tasa de error en una medida única en el trimestre medio. (25)

CERCLAJE CERVICAL.

Se conocen tres tipos de cerclaje cervical; el cerclaje profiláctico o por historia clínica, el cual está indicado en pacientes con historia clásica de insuficiencia cervical, realizándose de preferencia entre las 12-14 semanas de EG. El cerclaje terapéutico o indicado por ultrasonografía, el cual tiene una demostrada utilidad en embarazo único en pacientes con antecedente de parto prematuro y longitud cervical \leq 20 mm, y cuya instalación se realiza antes de las 24 semanas de EG. Finalmente, el cerclaje de Emergencia o por examen físico, que se puede realizar en pacientes con modificaciones cervicales y membranas

expuestas, sin dinámica uterina y habiendo descartado infección intraamniótica, como medida de salvataje para alcanzar la viabilidad fetal (26).

Clásicamente se ha desincentivado el uso de cerclaje en embarazo gemelar, especialmente el Cerclaje terapéutico, esto basado en datos obtenidos de un meta-análisis realizado por Berghella et al (2005), en el cual se observó un aumento del parto prematuro antes de las 35 semanas de EG estadísticamente significativo (RR 2,15 IC [1,15-4,01], y además una tendencia a mayor mortalidad perinatal sin ser esta significativa (RR 2,66 IC[0,83-8,54]) (27). Recientemente, este autor re-analizó los datos, publicando un segundo meta-análisis que incluye los mismos 3 ECR del trabajo original, pero con un análisis más detallado y ajustado por factores confundentes (28). Esta reevaluación muestra más bien un no efecto del uso de cerclaje, a diferencia del estudio original. Es importante destacar, que estos meta análisis incluyen un bajo número de paciente (n=49) y son solo 3 ECR. Estos estudios clínicos no fueron diseñados para evaluar reducción de parto prematuro en embarazo múltiple, constituyendo la mayor parte de la muestra original pacientes con gestaciones únicas. Como los tres ensayos incluidos no estratificaban sus secuencias de asignación al azar para gemelos, los dos grupos diferían en incidencia de parto prematuro previo y edad gestacional al momento de la aleatorización.

Lo ideal sería realizar el análisis con estudios diseñados específicamente para evaluar el uso de cerclaje en embarazos múltiples, sin embargo, en la actualidad solo contamos con estudios observacionales para este fin. Recientemente se han publicado dos estudios de cohorte retrospectiva que evalúan el uso de cerclaje terapéutico en Gemelares asintomáticos con LC \leq 25 mm en ultrasonografía de las 16-24 semanas, los cuales se resumen en la Tabla 2 (29,30). Estos estudios incluyen un número mayor de pacientes, uno 140 y el otro 80, y ambos encontraron una reducción significativa de casi el 50% de parto prematuro < 34 semanas en pacientes del grupo cerclaje, en uno de los estudios estos hallazgos se observaron especialmente en el grupo con LC \leq 15 mm.

Estos estudios abren la puerta al uso de cerclaje profiláctico en pacientes con embarazo gemelar bien seleccionadas, haciendo manifiesta la necesidad de realizar estudios clínicos

randomizados que confirmen estos hallazgos.

En cuanto a Cerclaje de emergencia, la evidencia se limita en su mayoría a estudios observacionales, la gran mayoría de estos reportes de casos retrospectivos. Todos muestran un efecto beneficioso del cerclaje, con un aumento de latencia al parto de casi 10 semanas, reducción en la tasa de parto prematuro < 32 semanas y menor morbilidad neonatal asociada a prematuridad, estos estudios se resumen en la Tabla 3 (31-35). A la fecha se ha publicado solo un ECR que evalúa esta conducta, este trabajo incluyó solo 23 pacientes, 13 asignadas al grupo cerclaje (que incluyó uso de indometacina y antibióticos), sus resultados son similares a los estudios observacionales previamente descritos (36).

Recientemente se ha publicado el primer estudio de cohorte retrospectivo que compara cerclaje de emergencia con manejo expectante. Este estudio incluyó 76 embarazos gemelares bicoriales entre 16-24 semanas de EG, con dilatación cervical ≥ 1 y ≤ 3 cm o membranas expuestas, con corioamnionitis descartada por amniocentesis en el 79% de las pacientes, las cuales fueron reclutadas en 7 centros médicos de Estados Unidos, Italia e Israel. De estas pacientes, 38 pertenecían al grupo cerclaje y 38 al grupo control, todas las pacientes que fueron a cerclaje recibieron indometacina profiláctica y cobertura antibiótica. Este estudio demostró una reducción significativa en: la tasa de parto prematuro <34, <32, <28 y <24 semanas y la tasa de rotura prematura de membranas < 34 sem. Hubo un mayor periodo de latencia desde el diagnóstico al parto en casi 6 semanas más y una reducción del 75% de la mortalidad y un 90% de la morbilidad neonatal compuesta. Estos resultados se resumen en la Tabla 4 (37).

La evidencia disponible actualmente parece sustentar el uso de cerclaje de emergencia en pacientes con dilatación cervical franca y/o membranas expuestas, siempre que se haya descartado previamente infección intraamniótica, poniendo de manifiesto una vez más la necesidad de estudios randomizados que confirmen estos hallazgos.

PESARIO

El pesario es un dispositivo de silicona que

se utiliza de manera vaginal, cuyo mecanismo de acción sería cambiar el ángulo del canal cervical, haciéndolo más posterior, lo cual concentraría un mayor peso hacia el segmento anterior bajo del cérvix ayudando a que este se colapse. Otra teoría propone que actuaría como barrera inmunológica entre el espacio amniocorionico y la flora vaginal.

Existen tres ECR que evalúan la utilidad del pesario en embarazo gemelar, dos de estos muestran un efecto favorable con una reducción de parto prematuro < 34 semanas de más del 40% en aquellas pacientes con cuello corto, definidas como LC ≤ 25 mm en un estudio y LC <25 (38 mm) para su población en el otro (38,39). Sin embargo, el tercer estudio no muestra beneficio ni en población general, ni al sub-analizar las pacientes por LC (40). En la Tabla 5 se muestra un resumen de estos 3 estudios. Algunos aspectos a discutir, destaca que solo uno de estos estudios fue diseñado inicialmente para evaluar la reducción de parto prematuro en el subgrupo de pacientes con LC ≤ 25 mm, el cuál muestra beneficio. En los otros dos estudios el objetivo inicial era evaluar el uso de pesario en gestaciones múltiples independientemente de su LC, y posteriormente se realizó el sub-análisis de su uso en paciente con cuello corto. Otro aspecto importante a considerar al decidir su utilización clínica es la baja tasa de efectos adversos, habiéndose comunicado como mayor complicación un aumento del flujo vaginal del 26 al 100%, sin aumentar la tasa de infección.

La evidencia es contradictoria en este aspecto, por lo que se necesitan nuevos estudios que evalúen su efectividad.

CONCLUSIONES.

El parto prematuro en embarazo gemelar es un problema de salud pública, con un alto impacto en morbi-mortalidad neonatal. Hasta hace poco parecía ser que no existía ninguna estrategia efectiva para su prevención. Sin embargo, nuevos estudios han sugerido un efecto beneficioso en las estrategias más ampliamente utilizadas en la prevención de parto prematuro en embarazos únicos. Faltan nuevos estudios clínicos randomizados que evalúen tanto progesterona, cerclaje terapéutico, como pesario en embarazos gemelares de alto riesgo de prematuridad, especialmente aquellos seleccionados por longitud

cervical, pues parece ser este subgrupo el más favorecido con estas intervenciones. Otro aspecto importante a considerar es el soporte psicológico de los padres en las unidades de Neonatología, ya que su vulnerabilidad en este periodo los hacen susceptibles de trastornos psicológicos severos (41).

BIBLIOGRAFIA

1. Gonzalez R. Et al. ¿Existe un aumento de los nacimientos en Chile en el período 2000-2009?. *Rev chil obstet ginecol* 2011; 76(6): 404 – 411.
2. Brubaker and C. Gyamfi. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth in Twin Gestations. *Semin Perinatol.* 2012; 36:190-194.
3. Guía Clínica Ministerio de Salud Chile: Prevención parto prematuro 2010. Disponible online: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/721fc45c972f9016e04001011f0113bf.pdf>.
4. Fuchs F, Senat M.-V. Review Multiple gestations and preterm birth. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2016; 21:113-120.
5. Rode L, Tabor A. Prevention of preterm delivery in twin pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014 Feb;28(2):273-83.
6. Crowther CA, Han S. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7): CD000110.
7. Heaman M, Gupton A. Perceptions of bed rest by women with high-risk pregnancies: a comparison between home and hospital. *Birth* 1998;25:252–8.
8. Sosa C, Althabe F, Belizan J, et al. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003581.
9. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 124.e1– e19.
10. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007 Aug 2;357(5):462-9.
11. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, et al. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007;357:454-61.
12. Briery CM, Veillon EW, Klauser CK, Martin RW, Chauhan SP, Magann EF, Morrison JC. Progesterone does not prevent preterm births in women with twins. *South Med J.* 2009 Sep;102(9):900-4.
13. Norman JE1, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, Calder A, Mires G, Danielian P, Sturgiss S, MacLennan G, Tydeman G, Thornton S, Martin B, Thornton JG, Neilson JP, Norrie J. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet.* 2009 Jun 13;373(9680):2034-40
14. Combs CA1, Garite T, Maurel K, Das A, Porto M. 17-hydroxyprogesterone caproate for twin pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Mar;204(3):221.e1-8.
15. Rode L, Klein K, Nicolaides KH, Krampfl-Bettelheim E, Tabor A. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Sep;38(3):272-80.
16. 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. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Mar;283(3):423-9.
17. Lim AC, Schuit E, Bloemenkamp K, Bernardus RE, Duvekot JJ, Erwich JJ, van Eyck J, Groenwold RH, Hasaart TH, Hummel P, Kars MM, Kwee A, van Oirschot CM, van Pampus MG, Papatsonis D, Porath MM, Spaanderman ME, Willekes C, Wilpshaar J, Mol BW, Bruinse HW. 17β-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of adverse neonatal outcome in multiple pregnancies: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011 Sep;118(3):513-20.
18. Aboulghar MM, Aboulghar MA, Amin YM, Al-Inany HG, Mansour RT, Serour GI. The use of vaginal natural progesterone for prevention of

- preterm birth in IVF/ICSI pregnancies. *Reprod Biomed Online*. 2012 Aug;25(2):133-8.
19. Wood S, Ross S, Tang S, Miller L, Sauve R, Brant R. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in multiple pregnancy: a randomized controlled trial. *J Perinat Med*. 2012 Nov;40(6):593-9.
 20. Serra V, Perales A, Meseguer J, Parrilla JJ, Lara C, Bellver J, Grifol R, Alcover I, Sala M, Martínez-Escoriza JC, Pellicer A. Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: a randomised controlled double-blind multicentre trial. *BJOG*. 2013 Jan;120(1):50-7.
 21. Brizot ML, Hernandez W, Liao AW, Bittar RE, Francisco RP, Krebs VL, Zugaib M. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin gestations: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jul;213(1):82.e1-9.
 22. El-refaie W, Abdelhafez MS, Badawy A. Vaginal progesterone for prevention of preterm labor in asymptomatic twin pregnancies with sonographic short cervix: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Jan;293(1):61-7.
 23. Schuit E, Stock S, Groenwold RH, Maurel K, Combs CA, Garite T, Spong CY, Thom EA, Rouse DJ, Caritis SN, Saade GR, Zachary JM, Norman JE, Rode L, Klein K, Tabor A, Cetingöz E, Morrison JC, Magann EF, Briery CM, Serra V, Perales A, Meseguer J, Nassar AH, Lim AC, Moons KG, Kwee A, Mol BW. Progesterone to prevent preterm birth in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis of randomized trials. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012 Mar 15;12:13.
 24. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refai W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, Serra V, Da Fonseca E, Abdelhafez MS, Tabor A, Perales A, Hassan SS, Nicolaidis KH. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: An updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jan 9. doi: 10.1002/uog.17397.
 25. Melamed N, Pittini A, Hirsch L, et al. Do serial measurements of cervical length improve the prediction of preterm birth in asymptomatic women with twin gestations? *Am J Obstet Gynecol* 2016;215: 616.e1-14.
 26. RCOG Green-top Guideline No. 60: Cervical Cerclage. May 2011.
 27. Berghella V, Odibo AO, To MS, et al: Cerclage for short cervix on ultrasonography: Meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005, 106:181-189.
 28. Gabriele Saccone, Orion Rust, Sietske Althuisius, Amanda Roman, Vincenzo Berghella. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. *Acta Obstet Gynecol Scandiv* 94 (2015) 352–358.
 29. Amanda Roman, MD; Burton Rochelson, MD; Nathan S. Fox, MD; Matthew Hoffman, MD, MPH; Vincenzo Berghella, MD; Vrunda Patel, MD; Ilia Calluzzo, MD; Gabriele Saccone, MD; Adiel Fleischer, MD. Efficacy of ultrasound-indicated cerclage in twin pregnancies. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2015;788.e2
 30. Houlihan C, Poon LC, Ciarlo M, Kim E, Guzman ER, Nicolaidis KH. Cervical cerclage for preterm birth prevention in twin gestations with short cervix: a retrospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Mar 16.
 31. Levin I, Salzer L, Maslovitz S, et al. Outcomes of mid-trimester emergency cerclage in twin pregnancies. *Fetal Diagnosis Ther* 2012;32: 246-50.
 32. Rebarber A, Bender S, Silverstein M, Saltzman DH, Klauser CK, Fox NS. Outcomes of emergency or physical examination-indicated cerclage in twin pregnancies compared to singleton pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;173:43-7.
 33. Zanardini C, Pagani G, Fichera A, Prefumo F, Frusca T. Cervical cerclage in twin pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288: 267-71.
 34. Miller ES, Rajan PV, Grobman WA. Outcomes after physical examination-indicated cerclage in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:46.e1-5.
 35. Rebarber A, Bender S, Silverstein M, Saltzman

- DH, Klauser CK, Fox NS. Outcomes of emergency or physical examination-indicated cerclage in twin pregnancies compared to singleton pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;173:43-7.
36. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, van Geijn HP. Cervical incompetence prevention randomized cerclage. Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:907-10.
37. Amanda Roman, MD; Burton Rochelson, MD; Pasquale Martinelli, MD; Gabriele Saccone, MD; Kemoy Harris, MD; Noelia Zork, MD; Melissa Spiel, MD; Karen O'Brien, MD; Ilia Calluzzo, MD; Kristy Palomares, MD, PhD; Todd Rosen, MD; Vincenzo Berghella, MD; Adiel Fleischer, MD. Cerclage in twin pregnancy with dilated cervix between 16 to 24 weeks of gestation: retrospective cohort study. *American Journal Obstet Gynecol*. 2016; 212:1.e1
38. Goya M, de la Calle M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Muñoz B, Juan M, Serrano A, Llurba E, Higuera T, Carreras E, Cabero L; PECEP-Twins Trial Group. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Feb;214(2):145-52.
39. Liem S1, Schuit E, Hegeman M, Bais J, de Boer K, Bloemenkamp K, Brons J, Duvekot H, Bijvank BN, Franssen M, Gaugler I, de Graaf I, Oudijk M, Papatsonis D, Pernet P, Porath M, Scheepers L, Sikkema M, Sporken J, Visser H, van Wijngaarden W, Woiski M, van Pampus M, Mol BW, Bekedam D. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Oct 19;382(9901):1341-9.
40. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC, de Paco Matallana C, Plasencia W, Molina FS, Picciarelli G, Tul N, Celik E, Lau TK, Conturso R. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jan;214(1):3.e1-9.
41. Anne Kehoe, Martin Dempster, Joanne McManus & Sheena Lewis (2016): Stress and coping in parents of newly born twins, *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, DOI: 10.1080/0167482X.2016.1175427
-