

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**RELACIÓN ENTRE LA LONGITUD CERVICAL Y LA COLONIZACIÓN
BACTERIANA EN PACIENTES EMBARAZADAS DURANTE EL SEGUNDO
TRIMESTRE.**

Por

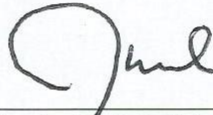
DRA. NOHEMÍ DEYANIRA PIÑA PECINA

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

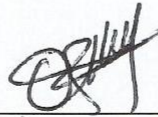
AGOSTO 2025

RELACIÓN ENTRE LA LONGITUD CERVICAL Y LA COLONIZACIÓN
BACTERIANA EN PACIENTES EMBARAZADAS DURANTE EL SEGUNDO
TRIMESTRE.

Aprobación de la tesis:



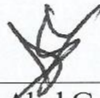
Dr. Roberto Ambriz López
Investigador principal



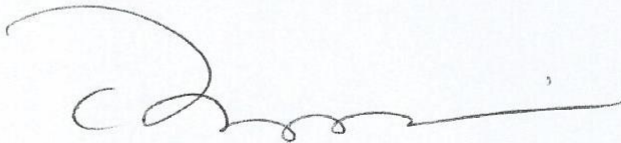
Dr. Óscar Rubén Treviño Montemayor
Coordinador de Investigación



Dr. Lezmez Dionicio Valdéz Chapa
Coordinador de Enseñanza Ginecología y Obstetricia



Dr. med. Abel Guzmán López
Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente a mis padres por darme la oportunidad de estudiar, lograr conseguir mis sueños y siempre mostrarse orgullosos de mis logros.

A mis hermanos por siempre recibirme con un abrazo y alentarme en cada momento.

A mi abuelita por siempre creer y rezar por mi en cada momento y enseñarme que de la mano de Dios todo es posible.

Y principalmente a mi compañero de vida, mi todo, Wenceslao, sin él y sin su compañía nada de esto hubiera sido posible.

TABLA DE CONTENIDO

Tabla de contenido

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
Marco teórico	7
Antecedentes	9
JUSTIFICACIÓN.....	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
OBJETIVOS.....	16
HIPÓTESIS	16
MATERIAL Y MÉTODOS	17
Tabla 1. Variables de estudio.....	24
Aspectos éticos.....	26
Proceso de Obtención de Consentimiento Informado verbal y escrito.....	28
RESULTADOS	30
Tabla 2. Antecedentes personales patológicos y gineco-obstétricos de las pacientes	31
Tabla 3. Análisis microbiológico	32
Figura 1. Análisis de correlación longitud cervical con número de microorganismos (Panel A) y edad (Panel B).....	33
Figura 2. Longitud cervical según la presencia de colonización bacteriana	34
Figura 3. Longitud cervical para cada microorganismo	35
DISCUSIÓN.....	36
CONCLUSIÓN	39
GLOSARIO	40
REFERENCIAS	41

Relación entre la longitud cervical y la colonización bacteriana en pacientes embarazadas durante el segundo trimestre.

RESUMEN

Introducción: La colonización bacteriana vaginal durante el embarazo ha sido relacionada con alteraciones cervicales y riesgo de parto pretérmino. La longitud cervical es un marcador pronóstico relevante en este contexto.

Objetivo: Evaluar la relación entre la presencia y tipo de colonización bacteriana vaginal y la longitud cervical en mujeres embarazadas durante el segundo trimestre.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo y transversal en 39 pacientes embarazadas. Se recolectaron datos clínicos, antecedentes ginecoobstétricos, resultados microbiológicos y mediciones ecográficas de la longitud cervical. Se realizaron análisis descriptivos, pruebas de normalidad y comparaciones mediante Wilcoxon rank-sum y correlación de Spearman.

Resultados: La edad media fue de 24.7 años (DE: 6.4). Las especies más frecuentes fueron *Candida albicans* (23.1%), *Nakaseomyces glabrata* (17.9%), *Gardnerella vaginalis* (12.8%) y *Enterococcus faecalis* (12.8%). La longitud cervical presentó una mediana de 33 mm (RIC: 6.5). No se observaron diferencias significativas en la longitud cervical entre pacientes con y sin colonización ($p=0.848$), ni asociación con el número de microorganismos ($\rho=0.027$; $p=0.870$). Se identificó una correlación negativa moderada entre la edad materna y la longitud cervical ($\rho=-0.473$; $p=0.002$).

Conclusiones: La colonización bacteriana vaginal fue frecuente pero no se asoció con la longitud cervical. La edad materna mostró una relación inversa con la longitud cervical, lo cual sugiere un papel de factores obstétricos acumulativos.

Relación entre la longitud cervical y la colonización bacteriana en pacientes embarazadas durante el segundo trimestre.

INTRODUCCIÓN

Marco teórico

La infección y la inflamación intrauterina son causas bien documentadas de trabajo de parto prematuro con membranas fetales intactas, especialmente en edades gestacionales muy tempranas(1). Los cultivos de microorganismos en el líquido amniótico demuestran invasión microbiana de la cavidad amniótica en el 20-60% de las mujeres con trabajo de parto prematuro a <28 semanas de gestación y 10-25% a las 28-32 semanas de gestación (2,3). La invasión microbiana de la cavidad amniótica comprobada por cultivo se asocia con una latencia corta hasta el parto y altas tasas de morbilidad y mortalidad perinatal (2–5).

Sin embargo, incluso con cultivo de líquido amniótico negativo, las mujeres en trabajo de parto prematuro a menudo tienen inflamación intraamniótica, que se evidencia por niveles elevados de marcadores inflamatorios en el líquido amniótico, como la IL-6, otras citocinas y quimiocinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral alfa o metaloproteinasa de matriz-8. Sea o no el cultivo de líquido amniótico positivo, la inflamación intraamniótica se asocia con latencia corta y altas tasas de morbimortalidad perinatal (3–6).

Una explicación de la morbilidad asociada con la inflamación intraamniótica con cultivo negativo es que muchos casos en realidad tienen invasión microbiana de la cavidad amniótica pero los cultivos de líquido amniótico son falsos negativos. Usando la amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa, se ha demostrado la existencia de

ARN ribosomal de la subunidad 16S procariótica o el ADN que lo codifica en líquido amniótico en muchos casos de trabajo de parto prematuro con cultivo negativo (7–9). Los microorganismos que se identifican mediante técnicas de PCR 16S suelen ser organismos facultativos que son difíciles de cultivar con técnicas estándar.

Los casos de trabajo de parto prematuro con invasión microbiana de la cavidad amniótica probado con PCR 16S tienen resultados similares a los casos con invasión microbiana de la cavidad amniótica probado con cultivo, lo que sugiere una infección real y no simplemente la detección de productos de degradación microbianos no viables (9–13).

En principio, la invasión microbiana de la cavidad amniótica y la respuesta inflamatoria intraamniótica son entidades distintas. Cada una de ellas puede estar presente o ausente, por lo tanto, los estados del líquido amniótico posibles son la infección (presente invasión microbiana de la cavidad amniótica y respuesta inflamatoria), la inflamación (respuesta inflamatoria presente, invasión microbiana de la cavidad amniótica ausente), la colonización (invasión microbiana de la cavidad amniótica presente, respuesta inflamatoria ausente) o negativo (ambos ausentes) (6).

Aparte del escenario clásico, denominado infección intraamniótica, en el que la presencia de microorganismos en el líquido amniótico se asocia a inflamación intraamniótica, se presenta una situación alternativa, en la que la presencia de microorganismos en el líquido amniótico no se relaciona con la inflamación intraamniótica, se ha informado previamente entre mujeres con ruptura prematura de membranas pretérmino (14), con trabajo de parto

premature con membranas intactas (15) y aquellas con cuello uterino corto (16). Esta condición generalmente se considera como contaminación del líquido amniótico con bacterias de la piel durante el muestreo de líquido amniótico y/o durante el procesamiento preanalítico de muestras de líquido amniótico o colonización de la cavidad amniótica (colonización) con microorganismos del tracto genital inferior en ausencia o presencia de una respuesta inflamatoria intraamniótica débil (17,18).

Antecedentes

En un estudio retrospectivo por Hassan et al. en pacientes con clínica de alto riesgo por ultrasonografía de cérvix corto o historia de parto pretérmino, se llevó a cabo amniocentesis para evaluación de invasión microbiana de la cavidad amniótica y para análisis de cariotipo de pacientes con cérvix corto, y se realizaron cultivos para identificar bacterias aerobias y anaerobias, así como micoplasmas. De 152 pacientes con cérvix corto a las 14-24 semanas, 57 tuvieron análisis de líquido amniótico, con una prevalencia de invasión microbiana de la cavidad amniótica del 9% (n=5). El parto pretérmino antes de las 32 semanas fue del 40% en estas pacientes, y se aisló *Ureplasma urealyticum* en 80% y *Fusobacterium nucleatum* en 20% (19).

Daskalakis et al. llevaron un estudio de 1197 mujeres embarazadas entre 22 a 25 semanas de gestación con un cepillado vaginal alto para buscar vaginosis bacteriana y estreptococos del grupo B, buscando su asociación de colonización en el segundo trimestre con parto pretérmino, aunque se excluyeron pacientes con incompetencia o cerclaje cervicales. La tasa de parto pretérmino fue del 8.7% en la población de estudio, con una colonización de

vaginosis bacteriana y estreptococos del grupo B del 7.9% y 12.5%, respectivamente. La vaginosis bacteriana se asoció con un aumento del riesgo de parto pretérmino, mientras que la colonización por estreptococos del grupo B tuvo una asociación negativa con su aparición (20).

De acuerdo con un estudio de Prajarto y Pramono, donde se buscó analizar la relación entre longitud cervical, vaginosis bacteriana, infecciones de tracto urinario y ruptura prematura de membranas con la incidencia de parto pretérmino, de 112 mujeres con trabajo de parto prematuro pretérmino a 28-34 semanas, se encontró que cada una presentaba un índice de prevalencia de dos veces más para parto pretérmino, siendo la vaginosis bacteriana y la ruptura prematura de membranas los datos que más influenciaban la incidencia (21).

Dowd et al. hipotetizan que el acortamiento del cérvix y que la presencia de potenciales patógenos cervicales tenía una función sinérgica en la patogenia de parto pretérmino. Las pacientes con cérvix corto y patógenos cervicales tuvieron mayor riesgo de parto pretérmino (43%) aunque no significativamente mayor que el cérvix corto con flora cervical normal (31%). Cuando el cérvix era normal, la presencia de flora normal vs potenciales patógenos cervicales fue del 9% y 5%, respectivamente. Los principales patógenos identificados fueron estreptococos del grupo B, *Escherichia coli*, estreptococos del grupo D, *Klebsiella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Proteus* spp., bacterias anaerobias, vaginosis bacteriana, *Chlamydia trachomatis* y *Mycoplasma hominis* (22).

Gómez et al. llevaron a cabo un estudio para determinar si había una relación entre la longitud cervical ecográfica y la presencia de invasión microbiana comprobada por cultivo de la cavidad amniótica en mujeres con trabajo de parto prematuro y membranas intactas en 401 pacientes con trabajo pretérmino entre 22-35 semanas con dilatación cervical igual o menor a 3 cm, con medición de longitud de cérvix al ingreso y evaluadas por ultrasonido y amniocentesis. La prevalencia de invasión microbiana de la cavidad amniótica fue del 7%. Se encontró una relación significativa entre la frecuencia de invasión microbiana de la cavidad amniótica y la longitud del cuello uterino. Las pacientes con una longitud cervical < 15 mm tuvieron una tasa más alta de cultivo de líquido amniótico positivo que las pacientes con una longitud cervical ≥ 15 mm (26.3% vs. 3.8%, respectivamente). Además, las pacientes con cérvix corto tenían más probabilidades de tener un parto espontáneo antes de las 35 semanas, 32 semanas, dentro de los 7 días y dentro de las 48 horas posteriores al ingreso (23).

Además de lo anterior, Lee et al. encontró también que, en mujeres con ruptura prematura de membranas pretérmino, la longitud cervical corta se asocia con un mayor riesgo de infección/inflamación intraamniótica y se asocia con un parto prematuro inminente, independientemente de la presencia de infección/inflamación intraamniótica (24).

Por otro lado, Di Paola et al. estudiaron la microbiota vaginal en 46 mujeres embarazadas de etnia predominantemente caucásica diagnosticadas con cuello uterino corto (<25 mm) e identificaron comunidades microbianas asociadas con cérvix corto extremo (≤ 10 mm). No se encontró ninguna correlación entre la distribución de comunidades microbianas y la edad

materna o la edad gestacional. Las comunidades microbianas compuestas de bacterias aeróbicas y anaeróbicas diferentes a los lactobacilos, se asoció con un cérvix corto extremo. Las comunidades microbianas dominadas por *Lactobacillus iners* también se asoció con un acortamiento cervical extremo. La presencia bacteriana fue significativamente mayor en las mujeres que tenían diabetes gestacional, pero no se encontró ninguna asociación con el acortamiento del cérvix. En conclusión, el microbiota empobrecido en *Lactobacillus* se asocia significativamente con un cuello uterino extremadamente corto en mujeres de etnia predominantemente caucásica, y también se identificó que existe una asociación entre la microbiota dominado por *L. iners* y el acortamiento del cuello uterino (25).

Jung et al. reportaron que en mujeres con insuficiencia cervical o un cuello uterino corto, el riesgo de infección y/o inflamación intraamniótica se puede predecir de manera justa y no invasiva mediante mediciones de PCR en suero. En general, este parámetro no invasivo parece tener una precisión similar a los recuentos de glóbulos blancos en el líquido amniótico para predecir la infección y/o inflamación intraamniótica (26).

Donders et al. documentaron que la presencia de vaginitis aeróbica o *M. hominis* se relaciona con un cérvix más corto a las 20–24 y 30–34 semanas. Aunque un cérvix corto a las 10-14 semanas aumenta la probabilidad de tener un cuello uterino corto más adelante en el embarazo, no era un requisito previo para que la flora vaginal anormal se asocia con un parto prematuro. Por lo tanto, en la patogenia del parto prematuro, ciertos tipos de flora vaginal anormal pueden participar directamente en el proceso de acortamiento del cuello

uterino, en lugar de estar expuestos a la cavidad intrauterina más fácilmente por un cuello uterino corto en las primeras etapas del embarazo (27).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De todos los factores de riesgo para el parto prematuro, las variables socioeconómicas, el bajo peso materno, el tabaquismo materno, las infecciones genitales y la longitud del cuello uterino corto son los factores que pueden tener una posible intervención oportuna preventiva, al menos teóricamente.

La medición ecográfica transvaginal de la longitud del cuello uterino a las 20–25 semanas puede identificar a las mujeres con alto riesgo de parto prematuro, un hallazgo consistente en muchos estudios. Una longitud del cuello uterino muy corta de 15 mm o menos se asocia con un riesgo mucho mayor de parto prematuro, pero esto solo se encuentra en el 1.5% de los embarazos antes de las 25 semanas. Además, una longitud del cuello uterino de menos de 25 mm, o incluso menos de 30 mm, en el segundo trimestre, es predictivo de parto prematuro.

La presencia de flora vaginal anormal detectada al comienzo del embarazo también es un factor de riesgo reconocido de parto prematuro y bajo peso al nacer, y este es el caso de alteraciones de la flora con sobrecrecimiento anaeróbico como en la vaginosis bacteriana y sobrecrecimiento aeróbico, como en la vaginitis aeróbica o la tricomoniasis.

Sin embargo, son escasos los reportes que han evaluado el tema de la colonización bacteriana en pacientes con riesgo de parto prematuro y si esta es distinguible entre pacientes en función de la longitud del cérvix. Menos aún contamos con estudios que evalúen el tipo de flora presente en mujeres de nuestra comunidad, ya que pueden existir variaciones entre poblaciones y regiones geográficas.

JUSTIFICACIÓN

La ruptura prematura de membranas es una complicación obstétrica grave que puede llevar a partos prematuros y aumentar el riesgo de complicaciones neonatales. A pesar de los avances en la atención prenatal, la predicción y prevención de esta condición siguen siendo un desafío. El comparar los distintos patrones de colonización bacteriana en pacientes con cérvix corto y lograr identificar una diferencia estadística y clínicamente significativa en este grupo con respecto a pacientes con un cérvix de longitud normal será útil para determinar si estos agentes se relacionan con el riesgo de parto pretérmino. En caso de encontrar una relación, el análisis rutinario y la implementación de intervenciones específicas como por ejemplo, esquemas antibióticos profilácticos, sería propuesto como parte de las medidas profilácticas y terapéuticas para prevenir la ruptura prematura de membranas en pacientes de alto riesgo, mejorando así la calidad de la atención obstétrica y reduciendo las tasas de partos prematuros y sus consecuentes complicaciones. Este estudio de investigación tiene el potencial de transformar las prácticas clínicas y mejorar los desenlaces obstétricos lo que justifica su realización.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una diferencia en los patrones de colonización bacteriana en pacientes según la longitud del cérvix?

OBJETIVOS

Objetivo General

- Evaluar la relación entre la presencia y tipo de colonización bacteriana en pacientes embarazadas y la longitud del cérvix.

Objetivos Específicos

- Describir las características demográficas de la muestra.
- Determinar la frecuencia de colonización bacteriana según la longitud del cérvix.
- Identificar la frecuencia de organismos que colonizan el cérvix en función de su longitud.

HIPÓTESIS

Hipótesis Alterna

- Existe una relación significativa entre la longitud del cérvix y la frecuencia de colonización bacteriana en las pacientes embarazadas.

Hipótesis Nula

- No existe relación significativa entre la longitud del cérvix y la frecuencia de colonización bacteriana en las pacientes embarazadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

- Estudio prospectivo, transversal, analítico y observacional

Duración aproximada del estudio

Se incluirán pacientes atendidas por el Servicio de Obstetricia entre el período de 10 de enero de 2024 a 01 diciembre de 2024. El análisis de datos y reporte debe finalizar para el 10 de enero del 2025, con una duración global estimada de 13 meses aproximadamente.

Población del estudio

Pacientes del área metropolitana que acudan a consultas de control prenatal al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Sitio de la Investigación

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Servicio de Obstetricia y Área de Tococirugía del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Pacientes de sexo femenino con edad igual o mayor a 18 años
- Pacientes que acudan a consulta de control prenatal en el servicio de Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.
- Pacientes cursando más de 20 semanas de gestación

- Pacientes que cuenten con ultrasonido obstétrico de nuestro servicio con medición de longitud cervical al ingreso.
- Firma del consentimiento informado para participación específica del estudio

Criterios de exclusión

- Pacientes que se encuentren utilizando antibióticos vía oral o vaginal durante la selección.
- Pacientes con infección activa genitourinaria o de transmisión sexual diagnosticada médicamente.
- Paciente rechaza participación en el estudio

Criterios de Eliminación

- Pacientes con evolución no favorable o que presente complicaciones que requiere priorizar su manejo terapéutico.
- Cultivos incompletos, inconclusos o sin reporte.
- Muestras inadecuadas.
- Hojas de recolección de datos incompletas.

Procedimientos

Se realizará un estudio prospectivo y transversal donde se incluirán pacientes ingresadas a las que como parte de protocolo institucional, se les medirá la longitud cervical para poder llevar a cabo medidas terapéuticas adecuadas en las pacientes.

Recolección de muestra vaginal

Una vez decidido la toma del cultivo vaginal, se colocará a la paciente en posición de litotomía en camilla de exploración ginecológica, previa colocación de guantes de manera estéril, se introducirá vía vaginal el espejo de Graves estéril para visualizar cavidad vaginal y cuello uterino, se fijará correctamente ajustando el tornillo para que permanezca abierto. Se procederá a realizar el hisopado de exudado vaginal, utilizando dos hisopos, los cuales se colocarán en fondo de saco vagina, posteriormente será colocado el primer hisopado en medio de transporte Stuart o Amies sin carbón (hisopado destinado para cultivo) y el segundo en medio de transporte viral o universal (VTM/UTM según disponibilidad, hisopado destinado para detección de *U. urealyticum* y *M. genitalium*), con adecuada identificación de la muestra. Se retirará el espejo de Graves aflojando el tornillo que ayudó a fijar las valvas, para posteriormente esterilizarlo. Los hisopos en los medios de transporte correspondientes serán llevados al laboratorio clínico central de Patología Clínica del Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la UANL, donde se transportarán a las áreas del laboratorio para su procesamiento, y en caso de un retraso en el procesamiento, se refrigerarán 2-8°C por ≤ 24 hrs y ≤ 48 hrs para el hisopado destinado para cultivo y detección de *U. urealyticum*/ *M. genitalium*, respectivamente.

Cultivo de muestra vaginal

El hisopado destinado para cultivo (Stuart/ Amies sin carbón) se enviará al área de Bacteriología del laboratorio clínico central y posteriormente se realizará siembra en agar de Thayer-Martín, agar sangre, agar sangre-azida y agar EMB. Posterior a la inoculación, la muestra se colocará en bolsa de polietileno roja para el manejo de residuos peligrosos biológico-infecciosos (RPBI), con almacenamiento temporal en el cuarto de almacenamiento temporal de RPBI del laboratorio clínico central, para su posterior transporte externo para destino final. Los medios Thayer-Martín y Agar sangre se incuban a 35°C en 5% CO₂, mientras que agar sangre-azida y agar EMB se incuban a 35°C en atmósfera aerobia. Las placas se revisan para crecimiento después de 24, 48 y 72 horas. La identificación microbiológica se realizará mediante MALDI-ToF (BD Bruker™ MALDI Biotyper). Las placas se descartarán posterior a la identificación o a las 72 horas en ausencia de crecimiento, con el mismo procedimiento descrito para el destino final de la muestra.

Extracción y purificación de DNA

La muestra destinada para detección de *U. urealyticum*/ *M. genitalium* se llevará al área de Investigación del laboratorio clínico central, donde se centrifugará a 8,000 gravedades durante 3 minutos, para poder obtener el precipitado, después se dará destino final mediante el procedimiento descrito para el hisopado destinado a cultivo. Posteriormente, el precipitado pasará a un tubo de recolección que contendrá 20 µL de proteinasa K; se homogenizará mediante agitación y se incubará a temperatura ambiente durante 2 minutos. Después se agregarán 200 µL de buffer de unión/lisis genómica PureLink® obteniéndose

una solución homogénea. Se llevará a incubación a 55°C durante 10 minutos en un baño seco para promover la digestión de proteínas, una vez terminada la incubación se agregarán 200 µL de etanol al 96-100% para obtener una solución homogénea. Se transferirá 640 µL a columnas de centrifugación. Cada columna se centrifuga a 12,000 gravedades durante 1 minuto. El centrifugado se desechará y se recolectará en un nuevo tubo de colección. A este tubo se le añadirán 500 µL de buffer de lavado 1 con etanol y se centrifugará a 2,250 gravedades durante 1 minuto, el centrifugado se desechará y se colocará en nuevo tubo de colección. Se añadirán 500 µL de buffer de lavado 2 preparado con etanol y se repetirá el proceso de centrifugación a 12,000 gravedades durante 1 minuto, se descartará el sobrenadante y tubo colector, se pasará a la columna a un tubo Eppendorf de 1.5 mL y se añadirán 100 µL de buffer de elución. Se llevará a incubación por 1 minuto a temperatura ambiente, se centrifugará durante 1 minuto a 12,000 gravedades; por último, se desechará la columna y se conservará el DNA a -20°C para su uso posterior durante un periodo <6 meses. (29,30) Posterior a su uso, se colocará el tubo Eppendorf en un recipiente rojo y se dará destino final según el procedimiento descrito previamente para las muestras.

Detección de *Ureaplasma urealyticum*

La detección de *U. urealyticum* se realizará mediante PCR punto final amplificando una región altamente conservada del gen Ureasa, previamente descrito por Willoughby, la mezcla de reacción de la PCR será de 12.5 µL, la cual consiste en: 6.25 µL de Master Mix (GoTaq® Green Maker Mix Protocol, Promega), 3.25 µL de H₂O grado molecular, 3 µL de DNA y 0.5 µL de cada primer UU-F (5'-CGGCAGCATTCAATTTGTT-3') y UU-R (5'-AAAAAGCCGCCATTTTGTGTA-3'). Las condiciones de la amplificación comenzarán

con una etapa de desnaturalización inicial de 5 minutos a 95°C; seguido de 35 ciclos de desnaturalización de 20 segundos a 95°C, 1 minuto a 62°C y 1 minuto a 72°C; al terminar los 35 ciclos se realizará una extensión final de 5 minutos a 72°C. Los productos de la PCR se verificarán mediante una electroforesis convencional en un gel de agarosa al 2.5% (Cámara de electroforesis OWN EasyCast Thermo Scientific), teñido con GelRed® (2 µL/mL) y revelado en un transiluminador UV (Fotodocumentador UVP Analytik Jena AG).

Detección de *Mycoplasma genitalium*

La detección de *M. genitalium* se realizará mediante PCR punto final amplificando una región altamente conservada del gen MgPa, previamente descrito por Jensen, la mezcla de reacción de la PCR será de 12.5 µL, que consistirá en: 6.25 µL de Master Mix (GoTaq® Green Maker Mix Protocol, Promega), 3.25 µL de H₂O grado molecular, 3 µL de DNA y 0.5 µL de cada primer MG-F (5' - ACCTTGATGGTCAGCAAACTT-3') y MG-R (5' - CCTTTGATCTCATTCCAATCAGTA - 3'). Las condiciones de la amplificación serán: una etapa de desnaturalización inicial de 5 minutos a 95°C; seguido de 35 ciclos de desnaturalización de 20 segundos a 95°C, 1 minuto a 62°C y 1 minuto a 72°C; al terminar los 35 ciclos una extensión final de 5 minutos a 72°C. Los productos de la PCR se verificarán mediante una electroforesis convencional en un gel de agarosa al 2.5% (Cámara de electroforesis OWN EasyCast Thermo Scientific), teñido con GelRed® (2 µL/mL) y revelado en un transiluminador UV (Fotodocumentador UVP Analytik Jena AG).

En el caso de reportarse invasión por microorganismos en el estudio de las pacientes con cérvix corto así como en el caso de las pacientes con cérvix de longitud normal, se

administrará el tratamiento médico óptimo como medida profiláctica para prevenir la ruptura prematura de membranas o el trabajo de parto pretérmino, reduciendo las posibles complicaciones y mejorando así la calidad de atención obstétrica.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, ginecoobstétricas, clínicas y microbiológicas. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes con intervalos de confianza del 95% (IC95%). Las variables numéricas se evaluaron para normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk; aquellas con distribución normal se describieron con media y desviación estándar (DE), mientras que las no normales se reportaron con mediana y rango intercuartílico (RIC).

Para la comparación de la longitud cervical según presencia o ausencia de colonización bacteriana se utilizó la prueba de Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney), dado que la variable presentó distribución no normal. La relación entre el número de microorganismos aislados y la longitud cervical se exploró mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Asimismo, se realizaron análisis exploratorios por microorganismo individual con pruebas de Wilcoxon. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Se utilizaron el paquete estadístico SPSS versión 24.

Variables de estudio

De las pacientes, se van a documentar características demográficas, semanas de gestación y antecedentes gineco-obstétricos, así como el reporte del estudio microbiológico obtenido.

Se documentará si hubo parto pretérmino en las pacientes en algún momento, por medio del expediente.

Tabla 1. Variables de estudio

Variable	Operacionalización	Tipo de variable	Valores	Forma de reporte
Edad	Edad en años	Cuantitativa, discreta	Años	Media y DE o mediana y RIQ
IMC	Índice de masa corporal	Cuantitativa, continua	NA	Media y DE o mediana y RIQ
Diabetes Mellitus	Diagnóstico de Diabetes Mellitus	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje
Hipertensión Arterial	Diagnóstico de Hipertensión Arterial	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje
Semanas de gestación	Semanas de gestación	Cuantitativa, continua	Semanas	Media y DE o mediana y RIQ
Gestas	Número de gestas	Cuantitativa, discreta	Gestas	Media y DE o mediana y RIQ
Partos	Número de partos	Cuantitativa, discreta	Partos	Media y DE o mediana y RIQ
Cesáreas	Número de cesáreas	Cuantitativa, discreta	Cesáreas	Media y DE o mediana y RIQ
Abortos	Número de abortos	Cuantitativa,	Abortos	Media y DE o

		discreta		mediana y RIQ
Nacidos vivos	Número de nacidos vivos	Cuantitativa, discreta	Nacidos vivos	Media y DE o mediana y RIQ
IVSA	Inicio de vida sexual activa	Cuantitativa, discreta	Años	Media y DE o mediana y RIQ
NPS	Número de parejas sexuales	Cuantitativa, discreta	NA	Media y DE o mediana y RIQ
Menarquia	Edad en años de menarquia	Cuantitativa, discreta	Años	Media y DE o mediana y RIQ
Ritmo	Ritmicidad de 21 a 35 días	Cualitativa, nominal	Regular Irregular	Frecuencia y porcentaje
Diabetes Gestacional	Diagnóstico de diabetes gestacional	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje
Preeclampsia/eclampsia	Diagnóstico de preeclampsia/eclampsia	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje
Parto pretérmino	Parto pretérmino antes de las 34 semanas	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje
Reporte microbiológico	Reporte microbiológico de flora vaginal	Cualitativa, nominal	NA	Frecuencia y porcentaje
Colonización vaginal	Colonización bacteriana en estudio vaginal	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje
IVSA: Inicio de vida sexual activa; NPS: Número de parejas sexuales; DE: Desviación estándar; RIQ: Rango intercuartil				

Tamaño de la muestra y fundamento del cálculo

Se conducirá un estudio poblacional en el que se incluirá a todas las pacientes de sexo femenino con edad igual o mayor a 18 años que acudan a consulta de control prenatal en el servicio de Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, cursando más de 20 semanas de gestación durante el periodo 10 de enero de 2024 a 01 diciembre de 2024 que cumplan los criterios de inclusión y que deseen participar en el presente estudio previa firma del consentimiento informado.

Aspectos éticos

Los procedimientos propuestos se apegan a las normas éticas, lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y en los estándares de las Buenas Prácticas Clínicas en investigación clínica; se llevará a cabo en plena conformidad con los Principios de la “Declaración de Helsinki” donde se garantiza que se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar. El protocolo será sometido para su revisión, evaluación y aprobación al Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. El protocolo realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad. Se guardará la confidencialidad de los participantes del estudio. Se suspenderá si se comprueba que los riesgos superan los posibles beneficios. La publicación de los resultados de esta investigación preservará la exactitud de los resultados obtenidos.

Confidencialidad de los datos

Las pacientes que participen en el estudio recibirán un consentimiento informado oral y escrito, explicando el propósito del estudio, los riesgos y beneficios de la participación. La información recopilada y los datos resultantes se protegerán para mantener la confidencialidad de las participantes, únicamente serán accesibles para el equipo de investigación, y serán divulgados meramente con una intención científica. Toda la información será almacenada de forma segura en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

A su vez, se protegerá la identidad y confidencialidad de los datos personales por medio de las iniciales del nombre y número de registro como única forma de reconocer a las pacientes participantes. Tienen el derecho de aceptar o rechazar la participación en este estudio y no se comprometen bajo ninguna circunstancia a la atención estándar que se otorga en esta institución independientemente de su decisión.

Proceso de Obtención de Consentimiento Informado verbal y escrito

Se invitará a los pacientes a participar en el estudio durante su atención en el Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

El procedimiento de obtención y documentación por verbal y escrito del consentimiento informado debe ser realizado por el investigador principal o sub investigadores calificados y autorizados por el investigador principal.

Antes de solicitar el consentimiento informado del sujeto, se le proporcionará o brindará información detallada del estudio, utilizando lenguaje coloquial (no técnico) que sea fácilmente de comprender. Al explicar la información del estudio al sujeto en compañía de dos testigos se debe explicar todo el contenido del documento. Se deben explicar los procedimientos a realizar, el propósito u objetivo de la investigación, requisitos, ventajas o posibles beneficios, y posibles riesgos. Para fines de este estudio, se realizarán cultivos ampliados que evalúen estos organismos y otros que cumplan las características para crecer en los cultivos y sean reportados. Además, del expediente clínico y evaluación al ingreso se extraerán algunos datos sociodemográficos, de su valoración. Se le explicará en qué consiste la técnica microbiológica para la obtención de la muestra, y las posibles molestias que puede tener.

Se les brindará el suficiente tiempo y oportunidad para que lean el documento y así mismo se les dará oportunidad de realizar preguntas antes de decidir si participa o no, dichas preguntas serán contestadas hasta que el sujeto esté satisfecho. Se le mencionará al sujeto

en investigación que de no aceptar participar su atención médica será la misma, así mismo que al aceptar participar puede y tiene derecho de retirar su consentimiento en cualquier momento del estudio. Nunca se debe influir indebidamente o ejercer coerción en un sujeto para participar o continuar participando en un estudio. Se explicará a los participantes que el estudio comenzará después de firmar un formato de consentimiento informado si están completamente informados y dan su consentimiento verbal y escrito.

Los testigos darán fé de que la información se explicó con precisión y es completamente entendida por el sujeto y que el consentimiento informado se da libremente por el sujeto. Lo ideal de los testigos es que sean imparciales debido a que se tratan de pacientes vulnerables.

En caso de aceptar participar el sujeto, dos testigos y el personal del equipo que explica y obtiene el consentimiento informado deberán firmar y poner su nombre completo además de la fecha en el documento. Se le entregará un duplicado del consentimiento informado firmado y fechado al sujeto en investigación. Todo esto se realizará antes de todo procedimiento específico del protocolo o estudio de investigación.

RESULTADOS

Se analizaron los datos de 39 pacientes cursando su segundo trimestre de embarazo. La edad mediana fue de 24 años [RIC: 19 – 29]. La media de edad de menarca fue 13.1 ± 1.85 años y la edad media de inicio de vida sexual activa fue de 16.8 ± 2.4 años.

En los antecedentes patológicos, ninguna paciente presentaba diabetes mellitus y solo una presentó diagnóstico previo de hipertensión arterial (2.6%, IC95% [0.1 – 15.1]). En cuanto a las características clínicas gineco-obstétricas, durante el embarazo el 5.1% presentó diabetes gestacional ($n = 2$, IC95% 0.9 – 18.6]) y ninguna paciente desarrolló preeclampsia. Casi la mitad de las pacientes se encontraban cursando su primera gesta ($n = 18$, 46.2%, IC95% [30.4 – 62.6], el número de gestas, partos, cesáreas y abortos, junto con el resto de los antecedentes gineco-obstétricos, se encuentran descritos en la Tabla 2.

Tabla 2. Antecedentes personales patológicos y gineco-obstétricos de las pacientes

		Frecuencia	%	IC 95%
APP				
Diabetes Mellitus		0	0	0 – 11.2
Hipertensión arterial		1	2.6	0.1 – 15.1
AGO				
Gestas	1	18	46.2	30.4 – 62.6
	2	10	25.6	13.6 – 42.4
	3	6	15.4	6.4 – 31.2
	4	2	5.1	0.9 – 18.6
	5	2	5.1	0.9 – 18.6
	6	2.6	2.6	0.1 – 15.1
Partos	0	30	76.9	60.3 – 88.3
	1	4	10.3	3.3 – 25.2
	2	4	10.3	3.3 – 25.2
	3	1	2.6	0.1 – 15.1
Cesáreas	0	25	64.1	47.2 – 78.3
	1	9	23.1	11.7 – 39.7
	2	5	12.8	4.8 – 28.2
Abortos	0	34	87.2	71.8 – 95.2
	1	4	10.3	3.3 – 25.2
	6	1	2.6	0.1 – 15.1
Ritmo	Regular	32	82.1	
	Irregular	7	17.9	8.1 – 34.1
DMG		2	5.1	0.9 – 18.6
Preeclampsia		0	0	0 – 11.2
Parto pretérmino		5	13.2	4.9 – 28.9

APP: Antecedentes personales patológicos; AGO: Antecedentes gineco-obstétricos

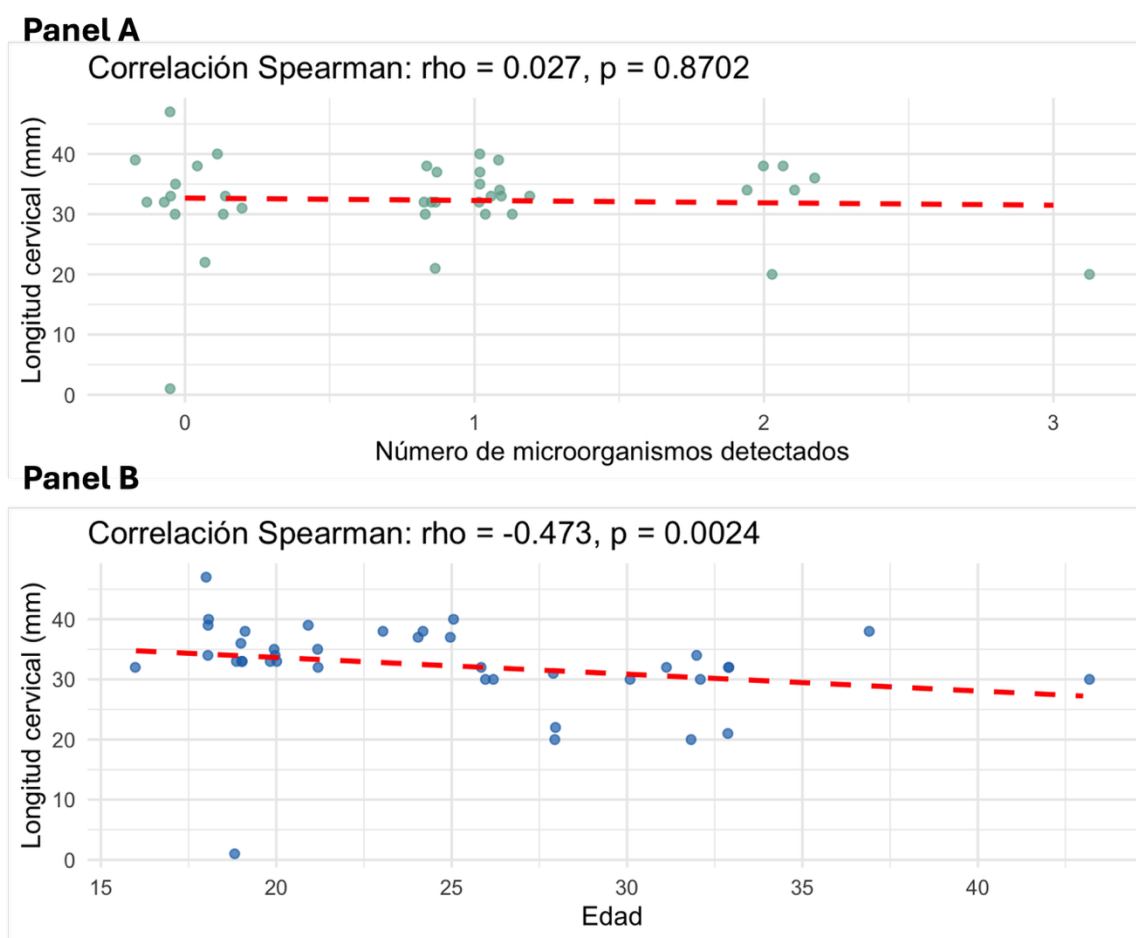
El análisis microbiológico se presenta en la Tabla 3. Los resultados muestra que las bacterias más frecuentemente aisladas fueron *Candida albicans* en 9 pacientes (23.1%, IC95% [11.7 – 39.7]) seguida de *Nakaseomyces* (n = 7, 17.9%, IC95% [8.1 – 34.1]), *Enterococcus* y *Gardnerella vaginalis* presente en 5 pacientes cada uno (12.8%, IC95% [4.8 – 28.2]). La colonización polimicrobiana se presentó en la mayoría de los pacientes, con solo alrededor de una tercera parte de los casos sin colonización bacteriana (n = 14, 35.9%, IC95% [21.7 – 52.8]).

Tabla 3. Análisis microbiológico

	Frecuencia	%	IC95%
Agente microbiológico			
E. Coli	3	7.7	2 – 22
Klebsiella	3	7.7	2 – 22
Enterococcus	5	12.8	4.8 – 28.2
Gardnerella	5	12.8	4.8 – 28.2
Nakaseomyces	7	17.9	8.1 – 34.1
Candida	9	23.1	11.7 – 39.7
Actinomyces	1	2.6	0.1 – 15.1
Número de microorganismos			
0	14	35.9	21.7 – 52.8
1	18	46.2	30.4 – 62.6
2	6	15.4	6.4 – 31.2
3	1	2.6	0.1 – 15.1

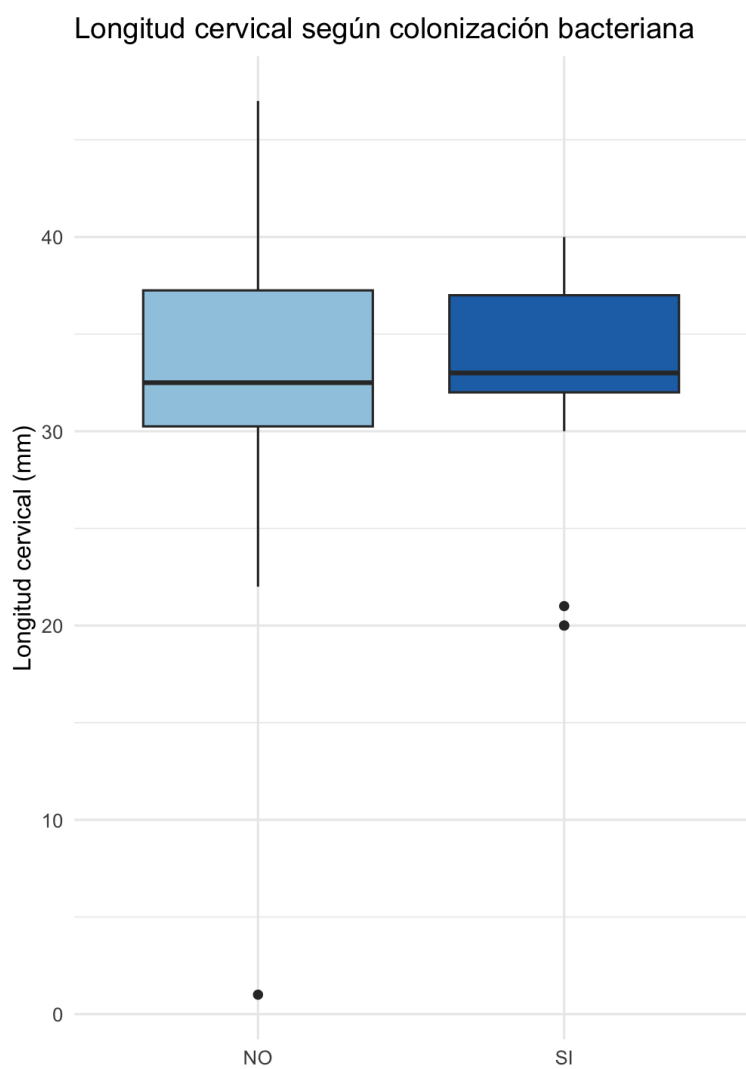
La mediana de longitud cervical fue de 33 mm (RIC: 30.5 - 37). El análisis de correlación de Spearman (Figura 1) entre el número de microorganismos y la longitud cervical no mostró significancia estadística ($\rho = 0.027$, $p = 0.870$), pero se encontró una correlación negativa moderada entre la edad materna y la longitud cervical ($\rho = -0.473$, $p = 0.002$).

Figura 1. Análisis de correlación longitud cervical con número de microorganismos (Panel A) y edad (Panel B)



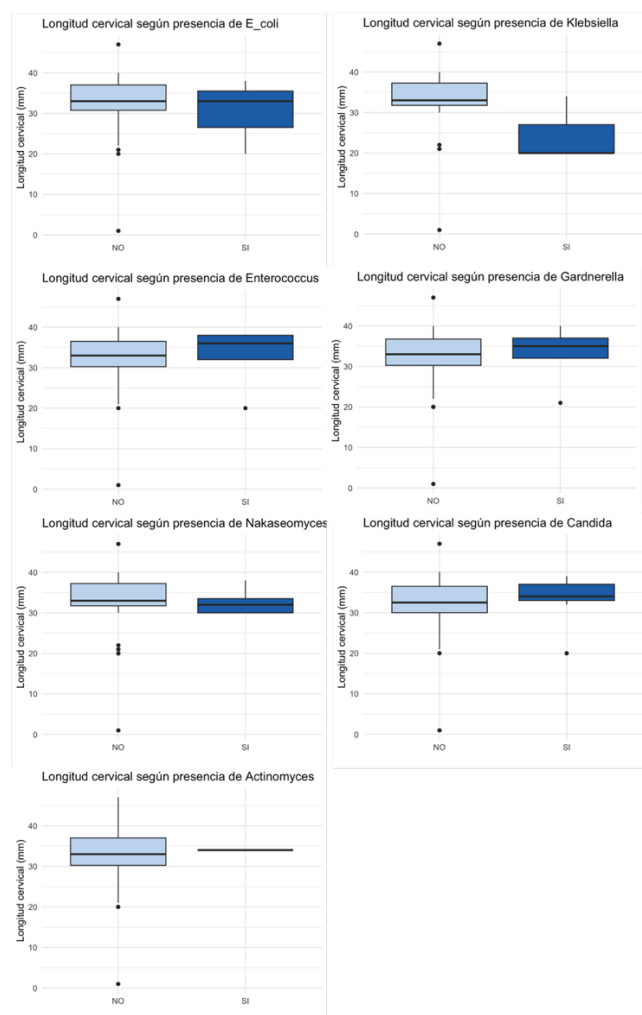
El análisis de comparación de longitud cervical entre pacientes con y sin colonización bacteriana no mostró diferencias significativas ($p = 0.848$). (Figura 2).

Figura 2. Longitud cervical según la presencia de colonización bacteriana



Asimismo, la comparación individual para cada microorganismo tampoco evidenció diferencias significativas (Figura 3): *Escherichia coli* ($p = 0.812$), *Klebsiella* ($p = 0.106$), *Enterococcus faecalis* ($p = 0.688$), *Gardnerella vaginalis* ($p = 0.627$), *Nakaseomyces glabrata* ($p = 0.368$), *Candida albicans* ($p = 0.315$) y *Actinomyces urogenitalis* ($p = 0.755$)

Figura 3. Longitud cervical para cada microorganismo



DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó la relación entre la longitud cervical y la colonización bacteriana en mujeres embarazadas durante el segundo trimestre. Los hallazgos muestran que, si bien la colonización vaginal fue frecuente —particularmente por *Candida albicans* y *Nakaseomyces glabrata*—, no se observó una asociación estadísticamente significativa entre la presencia o el tipo de colonización y la longitud cervical. La mediana de longitud cervical se mantuvo dentro de parámetros considerados normales (28), y los análisis comparativos, tanto globales como por microorganismo, no evidenciaron diferencias relevantes.

Estos resultados contrastan parcialmente con lo descrito en la literatura internacional, donde se ha reportado que un cuello uterino corto (<15 mm) se asocia con una mayor prevalencia de invasión microbiana comprobada por cultivo de líquido amniótico, lo que sugiere un papel potencial de la colonización en la patogenia del parto pretérmino (23). De forma similar, una longitud cervical corta suele asociarse con una microbiota vaginal menos protectora, particularmente aquellas empobrecidas en *Lactobacillus* se asocian con mayor riesgo de parto pretérmino o acortamiento cervical extremo (25). En nuestro estudio, sin embargo, la correlación entre colonización bacteriana y longitud cervical fue mínima y sin significancia estadística, lo que podría atribuirse a que la mayoría de las pacientes tenían longitudes cervicales dentro de la normalidad.

Por otro lado, se debe considerar que la presencia de patógenos cervicales no siempre se traduce en un mayor riesgo de parto pretérmino cuando la longitud cervical es normal (22).

Asimismo, la inflamación intraamniótica puede ocurrir en ausencia de colonización detectable por cultivo (14,16), lo que refuerza la idea de que la longitud cervical y la colonización bacteriana son factores que, aunque relacionados, pueden actuar de manera independiente.

El equilibrio bacteriano suele cambiar a lo largo de la gestación particularmente del primer al segundo trimestre con una tendencia a predominancia por *Lactobacillus* representando un ambiente más saludable, sin embargo, algunas mujeres mantienen perfiles alterados, lo que puede influir su salud y la del feto (29). *Candida albicans* y *Nakaseomyces glabrata*, seguidos de *Enterococcus faecalis* y *Gardnerella vaginalis* fueron los patógenos que se identificaron con mayor frecuencia en el presente estudio. Estas bacterias han sido descritos previamente como parte de la microbiota vaginal alterada, aunque en nuestro estudio no se asoció su presencia con la longitud cervical, se ha reportado que *Gardnerella vaginalis* se encuentra con mayor frecuencia en mujeres embarazadas con longitud cervical corta (≤ 25 mm) en el segundo trimestre, en comparación con aquellas con cuello de longitud normal (30). Por otro lado, la colonización por *Candida* se observa frecuentemente en el segundo trimestre pero su relación con la longitud cervical no es clara (30,31). Es importante considerar que el impacto de estos microorganismos puede depender de la carga bacteriana, la coexistencia de otras especies y la respuesta inflamatoria local.

En nuestro estudio se identificó una correlación negativa moderada entre la edad materna y la longitud cervical. Este hallazgo contrasta con estudios previos que sugieren una tendencia al aumento de la longitud cervical con la edad materna avanzada (32,33). Es posible que por la naturaleza de nuestro estudio no se haya obtenido una muestra

representativa de la población general o incluso que la edad pueda estar funcionando como un marcador indirecto de exposición a más eventos obstétricos y ginecológicos.

Las limitaciones del estudio incluyen el tamaño muestral reducido, que limita la potencia estadística, así como el hecho de que la colonización se evaluó mediante cultivo convencional y no mediante técnicas moleculares como PCR. Además, no se realizó un seguimiento hasta el desenlace obstétrico de las pacientes, lo que hubiera permitido analizar de manera más directa la relación entre colonización, longitud cervical y parto pretérmino.

Pese a estas limitaciones, el presente trabajo aporta evidencia local sobre la frecuencia de colonización bacteriana y su distribución en mujeres embarazadas durante el segundo trimestre, destacando la importancia de continuar explorando el papel de la microbiota vaginal en el riesgo de parto pretérmino. Futuros estudios con mayor tamaño muestral y el uso de técnicas moleculares podrían clarificar la interacción entre la longitud cervical, la colonización bacteriana y la respuesta inflamatoria intrauterina.

CONCLUSIÓN

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la longitud cervical entre pacientes con y sin colonización bacteriana, ni entre los distintos microorganismos identificados. Asimismo, no se observó correlación entre el número de microorganismos y la longitud cervical. Un hallazgo relevante fue la correlación negativa moderada entre la edad materna y la longitud cervical, lo cual contrasta con lo reportado en estudios previos y sugiere la influencia de factores obstétricos acumulativos como partos o procedimientos cervicales. Este estudio aporta evidencia local sobre el perfil microbiológico vaginal en mujeres embarazadas y su relación con parámetros cervicales. Se recomienda la realización de estudios con mayor número de casos y el uso de técnicas moleculares de alta sensibilidad para comprender mejor la interacción entre microbiota vaginal, cambios cervicales y desenlaces obstétricos.

GLOSARIO

- **Cuello uterino:** Extremo inferior y angosto del útero, entre el istmo y el orificio cervical externo, que delimita el conducto endocervical y se divide en una porción supravaginal, entre la vejiga y el fondo de saco de Douglas, y otra vaginal u hocico de tenca.
- **Parto prematuro:** Parto que tiene lugar antes de la 37.^a semana de gestación. Su etiología es variable y suelen confluir varios factores simultánea o secuencialmente, lo que dificulta su prevención. Atendiendo a las causas, se han definido tres grandes grupos: idiopático, asociado a la rotura prematura de membranas y iatrogénico.
- **Aérobico:** Aplicado a un medio: que dispone de oxígeno libre
- **Mycoplasma:** Género de bacterias de la familia *Mycoplasmataceae*, clase *Mollicutes*, orden *Mycoplasmatales*, casi todas aerobias y con un tamaño entre 150 y 250 nm. Carecen de pared celular, aunque tienen una membrana con tres capas, y representan la forma más simple de vida independiente conocida. Son patógenos y colonizadores ubicuos de plantas, insectos y otros animales, y al tener requisitos estrictos para su crecimiento son muy difíciles de cultivar.

REFERENCIAS

1. Romero R, Espinoza J, Kusanovic J, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* diciembre de 2006;113(s3):17-42.
2. Watts HD, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. The Association of Occult Amniotic Fluid Infection With Gestational Age and Neonatal Outcome Among Women in Preterm Labor. *Obstet Gynecol.* marzo de 1992;79(3):351-7.
3. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* noviembre de 2001;185(5):1130-6.
4. Hitti J. Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less. *Obstet Gynecol.* diciembre de 2001;98(6):1080-8.
5. Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Diamond MP, Kenney JS, et al. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and Gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* octubre de 1993;169(4):805-16.
6. Combs CA, Gravett M, Garite TJ, Hickok DE, Lapidus J, Porreco R, et al. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* febrero de 2014;210(2):125.e1-125.e15.
7. Markenson GR, Martin RK, Tillotson-Criss M, Foley KS, Stewart RS, Yancey M. The use of the polymerase chain reaction to detect bacteria in amniotic fluid in pregnancies complicated by preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* diciembre de 1997;177(6):1471-7.
8. Hitti J, Riley DE, Krohn MA, Hillier SL, Agnew KJ, Krieger JN, et al. Broad-Spectrum Bacterial rDNA Polymerase Chain Reaction Assay for Detecting Amniotic Fluid Infection Among Women in Premature Labor. *Clin Infect Dis.* junio de 1997;24(6):1228-32.
9. Oyarzún E, Yamamoto M, Katoa S, Gómez R, Lizama B L, Moenne A. Specific detection of 16 micro-organisms in amniotic fluid by polymerase chain reaction and its correlation with preterm delivery occurrence. *Am J Obstet Gynecol.* noviembre de 1998;179(5):1115-9.
10. Yoon BH, Romero R, Kim M, Kim EC, Kim T, Park JS, et al. Clinical implications of detection of *Ureaplasma urealyticum* in the amniotic cavity with the polymerase chain reaction. *Am J Obstet Gynecol.* noviembre de 2000;183(5):1130-7.
11. Yoon BH, Romero R, Lim JH, Shim SS, Hong JS, Shim JY, et al. The clinical significance of detecting *Ureaplasma urealyticum* by the polymerase chain reaction in

- the amniotic fluid of patients with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* octubre de 2003;189(4):919-24.
12. DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, Kusanovic JP, Bik EM, Gotsch F, et al. Microbial Prevalence, Diversity and Abundance in Amniotic Fluid During Preterm Labor: A Molecular and Culture-Based Investigation. Fisk NM, editor. *PLoS ONE.* 26 de agosto de 2008;3(8):e3056.
 13. Han YW, Shen T, Chung P, Buhimschi IA, Buhimschi CS. Uncultivated Bacteria as Etiologic Agents of Intra-Amniotic Inflammation Leading to Preterm Birth. *J Clin Microbiol.* enero de 2009;47(1):38-47.
 14. Romero R, Miranda J, Chaemsathong P, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Dong Z, et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 13 de agosto de 2015;28(12):1394-409.
 15. Jung E, Romero R, Yoon BH, Theis KR, Gudicha DW, Tarca AL, et al. Bacteria in the amniotic fluid without inflammation: early colonization vs. contamination. *J Perinat Med.* 25 de noviembre de 2021;49(9):1103-21.
 16. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Chaemsathong P, Gotsch F, Dong Z, et al. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 24 de julio de 2015;28(11):1343-59.
 17. Stranik J, Kacerovsky M, Soucek O, Kolackova M, Musilova I, Pliskova L, et al. IgGFc-binding protein in pregnancies complicated by spontaneous preterm delivery: a retrospective cohort study. *Sci Rep [Internet].* 17 de marzo de 2021 [citado 20 de julio de 2025];11(1). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-85473-2>
 18. Kacerovsky M, Pliskova L, Bolehovska R, Gerychova R, Janku P, Matlak P, et al. Lactobacilli-dominated cervical microbiota in women with preterm prelabor rupture of membranes. *Pediatr Res.* abril de 2020;87(5):952-60.
 19. Hassan S, Romero R, Hendler I, Gomez R, Khalek N, Espinoza J, et al. A sonographic short cervix as the only clinical manifestation of intra-amniotic infection. *J Perinat Med [Internet].* 1 de enero de 2006 [citado 20 de julio de 2025];34(1). Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPM.2006.002/html>
 20. Daskalakis G, Papapanagiotou A, Mesogitis S, Papantoniou N, Mavromatis K, Antsaklis A. Bacterial Vaginosis and Group B Streptococcal Colonization and Preterm Delivery in a Low-Risk Population. *Fetal Diagn Ther.* 2006;21(2):172-6.

21. Prajarto HW, Pramono BA. The Association of Cervical Length, Bacterial Vaginosis, Urinary Tract Infection and Premature Rupture of Membranes to The Imminent Preterm Labour. *Diponegoro Int Med J*. 10 de diciembre de 2020;1(2):39-45.
22. Dowd J, Permezel M, Garland S, De Crespigny L. Is there an interaction between cervical length and cervical microbiology in the pathogenesis of preterm labour? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. mayo de 2001;41(2):177-81.
23. Gomez R, Romero R, Nien JK, Chaiworapongsa T, Medina L, Kim YM, et al. A short cervix in women with preterm labor and intact membranes: A risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol*. marzo de 2005;192(3):678-89.
24. Lee SM, Park KH, Jung EY, Jang JA, Yoo HN. Frequency and clinical significance of short cervix in patients with preterm premature rupture of membranes. Wilson BA, editor. *PLOS ONE*. 30 de marzo de 2017;12(3):e0174657.
25. Di Paola M, Seravalli V, Paccosi S, Linari C, Parenti A, De Filippo C, et al. Identification of Vaginal Microbial Communities Associated with Extreme Cervical Shortening in Pregnant Women. *J Clin Med*. 10 de noviembre de 2020;9(11):3621.
26. Jung EY, Park KH, Lee SY, Ryu A, Oh KJ. Non-invasive prediction of intra-amniotic infection and/or inflammation in patients with cervical insufficiency or an asymptomatic short cervix (≤ 15 mm). *Arch Gynecol Obstet*. septiembre de 2015;292(3):579-87.
27. Donders GG, Van Calsteren C, Bellen G, Reybrouck R, Van Den Bosch T, Riphagen I, et al. Association between abnormal vaginal flora and cervical length as risk factors for preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 19 de agosto de 2010 [citado 20 de julio de 2025]; Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.7568>
28. Venkatesh K, Cantonwine D, Zera C, Arjona M, Smith N, Robinson J, et al. Is There an Association between Body Mass Index and Cervical Length? Implications for Obesity and Cervical Length Management in Pregnancy. *Am J Perinatol*. 24 de noviembre de 2016;34(06):568-75.
29. Romero R, Theis KR, Gomez-Lopez N, Winters AD, Panzer JJ, Lin H, et al. The Vaginal Microbiota of Pregnant Women Varies with Gestational Age, Maternal Age, and Parity. Manning SD, editor. *Microbiol Spectr*. 17 de agosto de 2023;11(4):e03429-22.
30. Silvano A, Meriggi N, Renzi S, Seravalli V, Torcia MG, Cavalieri D, et al. Vaginal Microbiome in Pregnant Women with and without Short Cervix. *Nutrients*. 2 de mayo de 2023;15(9):2173.

31. Aguin TJ, Sobel JD. Vulvovaginal Candidiasis in Pregnancy. *Curr Infect Dis Rep.* junio de 2015;17(6):30.
32. Charlotte D, Djelouah M, Dumange M, Sanchez S, Chrusciel J, Bonneau S, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of cervical length by the women's age: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* noviembre de 2020;254:245-50.
33. Van Der Ven AJ, Van Os MA, Kleinrouweler CE, De Groot CJM, Haak MC, Mol BWJ, et al. Is cervical length associated with maternal characteristics? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mayo de 2015;188:12-6.