



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
ESCUELA SUPERIOR DE APAN

TESIS

**Biomarcadores Microbiológicos e Inmunológicos como Predictores
de Cerclaje Cervical en Pacientes con Amenaza de Parto Prematuro**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN INGENIERÍA EN BIOCENCIAS

PRESENTA:
Citlali Campos Herrera

DIRECTOR DE TESIS:
Dr. Alberto Navarrete Peón

Pachuca de Soto, Hidalgo, México

2026



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Escuela Superior de Apan
Campus Apan

Número de control: ESAP-Bio-041/2026
Asunto: Autorización de impresión de tesis

Citlali Campos Herrera
P.D.L.I.B.C.
PRESENTE

Por este medio le comunico que, el jurado asignado al pasante de la Licenciatura en Ingeniería en Biociencias **Citlali Campos Herrera** (448801), a quienes les presentó el trabajo para su titulación en la modalidad de tesis con el título **"Biomarcadores Microbiológicos e Inmunológicos como Predictores de Cerclaje Cervical en Pacientes con Amenaza de Parto Prematuro"**, después de la revisión ha autorizado la impresión.

A continuación, se presentan las firmas de conformidad de los miembros de este jurado:

PRESIDENTE: Dr. Pablo Antonio López Pérez

SECRETARIO: Dr. Aldo Christiaan Jardínez Vera

PRIMER VOCAL: Dr. Alberto Navarrete Peón

SEGUNDO VOCAL: Dra. Edith Jiménez Muñoz

SUPLENTE: Ing. Ma. Rafaela Mohedano Juárez

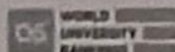
ATENTAMENTE

"Amor, Orden y Progreso"

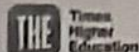
Chimalpa, Apan, Hgo., México a 02 de Julio de 2026.

Dra. María Magdalena Armendáriz Ontiveros
Coordinadora de Ingeniería en Biociencias

"Amor, Orden y Progreso"



2025



Carretera Apan - Calpulapan Km. 8, Colonia Chimalpa
Tlalayote, Apan, Hidalgo, México C.P. 43900
Teléfono: 7717172000 Ext. 50901
esap@uaeh.edu.mx

uaeh.edu.mx

DEDICATORIAS

A mi director de tesis, el Dr. Alberto Navarrete Peón:

Gracias por dejar huella con su conocimiento y por enseñarme a ver el mundo desde muchas perspectivas. Su enfoque de que los trabajos no se buscan, se crean, transformó mi manera de pensar y de enfrentarme a los retos. Gracias por su guía, su paciencia.

A mis papás:

Mi mayor pilar, mi fuerza, mi guía y mi hogar. No existen palabras que alcancen a agradecer todo lo que han hecho por mí; solo sé que nada de esto hubiera sido posible sin ustedes. Gracias por ser mi motor y por acompañarme incondicionalmente en cada paso. Los amo, y esto es por y para ustedes, con todo mi amor.

A mi compañero de vida, Alberto Huerta:

Por ser mi motivación, mi confidente y mi apoyo incondicional en cada etapa de este camino. No me alcanzan las palabras para agradecerte todo lo que me enseñaste y lo que haces por mí cada día. Me emociona saber que tengo en mi vida a alguien tan importante como tú. Gracias por amarme, por acompañarme siempre, por la increíble aventura que han sido mis días a tu lado. Por aprender conmigo qué es amar y por hacerme mejor persona y mejor profesional. Sé que la vida nos depara grandes momentos juntos, porque tú eres mi camino. Te amo en este y en todos los universos.

A mi hermanita, mi alma gemela:

Aunque físicamente no estés, sé que me acompañaste en cada momento de este camino. Esto también es tuyo.

A mi querida Val:

Gracias por sostenerme siempre: en las buenas, en las malas y en las caídas, literalmente. Más que mi mejor amiga, te convertiste en mi familia elegida. Fuiste la mejor roomie que pude haber soñado; juntas crecimos, juntas nos transformamos. Gracias por quererme tal como soy y enseñarme tanto.

A Jesús M:

Mi primer mejor amigo de universidad. Gracias por todas las risas, por sostenerme cuando no podía más, por siempre hacernos reír y por tus consejos. Te quiero muchísimo.

A Aarón:

Gracias por ser mi más real. A nuestra manera, sé que nuestra amistad es incondicional. Gracias por tus palabras sinceras, por escucharme sin juicio y por estar siempre. Qué fortuna tenerte como amigo.

A Fats:

Gracias por haber sido mi compañera de estudio y mi apoyo constante. Por escucharme siempre y por creer en mí, incluso cuando yo dudaba. Tu confianza me dio fuerza para llegar hasta aquí.

A mis pollitos — Serge, Acapulquito, Karis:

No saben lo agradecida que estoy porque la vida nos cruzara. La universidad fue maravillosa con ustedes. Gracias por las risas que me sanaron, por los llantos que compartimos y por cada momento que nos hizo más fuertes juntos.

A Stivs y Oaxacas:

Los mejores nano amigos. Gracias por compartir siempre su alegría, su sabiduría y esa luz tan suya que ilumina a quien tenga la suerte de estar cerca.

A todos aquellos que de alguna manera me impulsaron y creyeron en mí:

Porque al final, somos partes de muchas partes — pedacitos de quienes nos amaron, nos creyeron capaces y nos acompañaron cuando más lo necesitamos.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de investigación fue posible gracias al respaldo institucional y académico de diversas entidades a las que expreso mi más sincero reconocimiento.

A la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo:

A mi alma máter, por haberme formado profesionalmente y por brindarme las herramientas necesarias para desarrollar este proyecto de investigación. Agradezco a la Escuela Superior de Apan y a cada uno de los docentes que contribuyeron a mi formación como ingeniera en Biociencias. La UAEH no solo me dio conocimientos, sino también una visión crítica y el compromiso de aportar a la sociedad desde la ciencia.

A la Beneficencia Española de Pachuca:

Por su apoyo y su compromiso con la investigación médica. Su vocación de servicio en favor de la salud materno-infantil constituye un ejemplo del impacto que la medicina y la ciencia pueden tener cuando trabajan de la mano.

A la Fundación March of Dimes:

Por financiar y coordinar el estudio multicéntrico que hizo posible la obtención de los datos y muestras biológicas analizados en esta tesis. Sin su labor en favor de la prevención del parto prematuro y la salud perinatal, investigaciones como la presente simplemente no existirían. Mi agradecimiento también al equipo del consorcio March of Dimes y a las pacientes que generosamente aceptaron participar en el estudio original.

ÍNDICE

DEDICATORIAS	2
AGRADECIMIENTOS.....	5
ÍNDICE	6
RESUMEN	9
ABSTRACT	11
INTRODUCCIÓN	13
El parto pretérmino como síndrome obstétrico mayor	13
Insuficiencia cervical: del modelo mecánico al modelo inflamatorio-microbiano	14
Microbiota vaginal y Community State Types	14
Paradigma Th1/Th2 en la inmunología del embarazo	15
De la disbiosis a la remodelación cervical: cascada fisiopatológica	16
Bases conceptuales de los modelos predictivos basados en biomarcadores	17
MARCO TEÓRICO	19
Epidemiología del Parto Prematuro.....	19
Morbilidad y Mortalidad Asociadas al Parto Prematuro	19
Factores de Riesgo para el Parto Prematuro	20
Estrategias Terapéuticas para Prevención del Parto Prematuro.....	23
Cerclaje de Urgencia versus Cerclaje Electivo	24
Técnicas Adicionales para Optimizar el Cerclaje Cervical.....	26
Manejo Post-Cerclaje	26
Cerclaje Abdominal	27
Indicaciones del cerclaje transabdominal	28
Impacto Psicológico de las Pérdidas Gestacionales.....	29
JUSTIFICACIÓN	30
HIPÓTESIS	33
OBJETIVOS	34
Objetivo General	34
Objetivos Particulares	34

MATERIALES Y MÉTODOS	35
Diseño del Estudio	35
Consideraciones Éticas	35
Selección de Pacientes	35
Criterios de inclusión	35
Criterios de exclusión	36
Características Demográficas y Clínicas	36
Obtención de Muestras Cérvico-Vaginales	36
Genotipado de Microbiota Vaginal.....	37
Extracción de ADN	37
Amplificación y secuenciación	37
Análisis bioinformático.....	37
Medición de Citocinas e Inmunomediadores en Fluido Cérvico-Vaginal.....	38
Procesamiento de muestras	38
Cuantificación multiplex (Luminex).....	38
Análisis Estadístico	38
Software utilizado	38
Evaluación de la normalidad	39
Análisis descriptivo	39
Análisis de correlación	39
Modelos predictivos y curvas ROC	39
RESULTADOS.....	40
Evaluación Integral de la Capacidad Predictiva (AUC-ROC) por Periodo y Community State Type.....	40
Análisis de Capacidad Predictiva mediante Curvas ROC	42
Periodo A: Evaluación de Biomarcadores Microbiológicos e Inmunológicos	42
Periodo B: Reevaluación de Biomarcadores en Fase Tardía	45
Evaluación de la Normalidad de los Biomarcadores.....	48
Análisis de Independencia de Predictores mediante Mapas de Calor	49
Periodo A: Correlaciones entre Biomarcadores	49
Periodo B: Correlación de Biomarcadores	50
DISCUSIÓN	52
Interpretación Integrada de los Hallazgos	52
CONCLUSIONES	56

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS	58
REFERENCIAS	59
ANEXO 1.....	63
Glosario de Abreviaturas.....	63
ANEXO 2.....	65
Glosario de Términos.....	65

RESUMEN

Introducción: El parto pretérmino, definido como el nacimiento antes de las 37 semanas de gestación, afecta aproximadamente a 15 millones de neonatos al año en el mundo y es la principal causa de mortalidad neonatal. El cerclaje cervical es una intervención quirúrgica diseñada para dar soporte mecánico al cuello uterino incompetente. Las herramientas actuales de estratificación de riesgo tienen limitaciones críticas. Entre el 40% y el 50% de las pacientes que requieren un cerclaje de emergencia carecen de antecedentes obstétricos previos. Identificar biomarcadores moleculares capaces de detectar eventos fisiopatológicos tempranos disbiosis e inflamación antes de que se produzca una remodelación cervical irreversible es un factor clave para pasar de un enfoque reactivo a uno predictivo-preventivo.

Objetivo: Determinar qué bacterias distintas a *Lactobacillus spp.* y qué marcadores inflamatorios que se presentan de forma temprana en el embarazo se asocian al requerimiento de cerclaje cervical.

Materiales y métodos: Trabajo analítico y longitudinal basado en una cohorte prospectiva multicéntrica de 133 mujeres embarazadas reclutadas en cinco hospitales del Reino Unido entre febrero de 2016 y junio de 2018, con un total de 385 muestras longitudinales. Se recolectaron muestras de fluido cervicovaginal en tres ventanas gestacionales. La microbiota vaginal se caracterizó por secuenciación del gen 16S rRNA en Illumina MiSeq. Las citocinas se cuantificaron con ensayos multiplex Luminex. Para el análisis estadístico se utilizaron curvas ROC y coeficientes de correlación de Spearman.

Resultados: En el periodo A, IL-1 β demostró una capacidad predictiva significativa para la necesidad de cerclaje (AUROC = 0.6270; p = 0.0145). *L. crispatus* mostró una asociación significativa paradójica (AUROC = 0.6190; p = 0.0220), y se sumó IL-18 (AUROC = 0.6182; p = 0.0229). En el periodo B, IL-1 β mantuvo su capacidad predictiva (AUROC = 0.6257; p = 0.0131), y dos anaerobios disbióticos resultaron significativos,

Peptoniphilus emergió como un predictor microbiológico significativo (AUROC = 0.6121; $p = 0.0270$), junto con *Dialister* spp. (AUROC = 0.6299; $p = 0.0104$). En el periodo C, ninguna variable alcanzó significancia estadística, con valores de AUC cercanos a 0.50. Las correlaciones entre los predictores fueron en su mayoría débiles, salvo entre *Dialister* spp. y *Peptoniphilus* spp. en el periodo B, que se correlacionaron de forma fuerte ($p = 0.72$).

Conclusiones: IL-1 β posee una capacidad predictiva significativa y consistente en ambos periodos. *Peptoniphilus* emerge como un predictor microbiológico significativo en el periodo B. La independencia entre el eje inmunológico (IL-1 β) y el microbiológico respalda el desarrollo de modelos integrados que combinen información inmunológica, microbiológica y clínica.

Palabras clave: biomarcadores, cerclaje,, pretérmino, IL-1.

ABSTRACT

Introduction: Preterm birth, defined as delivery before 37 weeks of gestation, affects approximately 15 million neonates per year worldwide and constitutes the leading cause of neonatal mortality. Cervical cerclage is a surgical intervention designed to provide mechanical support to the incompetent cervix. However, current risk stratification tools present critical limitations, as 40–50% of patients requiring emergency cerclage lack prior obstetric history. The identification of molecular biomarkers capable of detecting early pathophysiological events —dysbiosis and inflammation— before irreversible cervical remodeling is essential for transitioning from a reactive to a predictive-preventive approach.

Objective: To determine whether early bacteria other than *Lactobacillus* spp. and inflammatory markers can predict a further requirement of cervical cerclage.

Materials and methods: An analytical and longitudinal study was conducted based on a prospective multicenter cohort of 133 pregnant women recruited at five hospitals in the United Kingdom between February 2016 and June 2018, with 385 longitudinal samples. Cervicovaginal fluid samples were collected at three gestational windows. Vaginal microbiota was characterized by 16S rRNA gene sequencing on Illumina MiSeq. Cytokines were quantified using Luminex multiplex assays. ROC curves and Spearman correlation coefficients were used for statistical analysis.

Results: In period A, IL-1 β demonstrated significant predictive capacity for cerclage necessity (AUROC = 0.6270; p = 0.0145). *L. crispatus* showed a paradoxical significant association (AUROC = 0.6190; p = 0.0220), and IL-18 was also significant (AUROC = 0.6182; p = 0.0229). In period B, IL-1 β maintained its predictive capacity (AUROC = 0.6257; p = 0.0131), and *Peptoniphilus* emerged as a significant microbiological predictor (AUROC = 0.6121; p = 0.0270), together with *Dialister* spp. (AUROC = 0.6299; p = 0.0104). In period C, no variable reached statistical significance, with AUC values close to 0.50. Inter-correlations among predictors were mostly weak, except between *Dialister* spp. and *Peptoniphilus* spp. in period B, which were strongly correlated (ρ = 0.72).

Conclusions: IL-1 β possesses significant and consistent predictive capacity in both periods. *Peptoniphilus* emerges as a significant microbiological predictor in period B. The independence between the immunological axis (IL-1 β) and the microbiological axis supports the development of integrated models combining immunological, microbiological, and clinical information.

Keywords: biomarkers, cerclage, preterm,, IL-1.

INTRODUCCIÓN

La comprensión actual del parto pretérmino y de la insuficiencia cervical se basa en cuatro ideas que se han consolidado en las últimas dos décadas: el parto pretérmino entendido como síndrome obstétrico mayor, el tránsito del modelo puramente mecánico de la insuficiencia cervical a un modelo inflamatorio-microbiano, el marco de los Community State Types (CST) para describir la microbiota vaginal y el paradigma inmunológico Th1/Th2 aplicado al embarazo (Romero et al., 2015; Elovitz et al., 2019; Ravel et al., 2011; Sykes et al., 2012). Sobre estas ideas se inscribe la lógica de los modelos predictivos basados en biomarcadores que orientan la decisión de colocar un cerclaje (Honest et al., 2004; Conde-Agudelo & Romero, 2014).

El parto pretérmino como síndrome obstétrico mayor

La enfoque contemporáneo del parto pretérmino lo sitúa no como una entidad clínica única, sino como uno de los “grandes síndromes obstétricos” en el sentido propuesto por Romero et al. (2015): un fenotipo final común al que se puede llegar desde mecanismos etiológicos heterogéneos. No hay una causa única del parto pretérmino, sino vías infección/inflamación, disfunción decidual, sobre-distensión uterina, isquemia uteroplacentaria, alergia, trastornos cervicales, estrés materno-fetal que convergen en la activación de la “vía común del parto”: producción de uterotoninas, maduración cervical y activación de las membranas. Esta forma de conceptualizar el problema ha sido determinante para la investigación, ya que implica que ninguna intervención aislada será eficaz en todas las pacientes, y que la estratificación basada en mecanismos y no solo en factores de riesgo debería preceder a la indicación terapéutica.

La epidemiología sostiene esta concepción multifactorial: se estima que aproximadamente 15 millones de nacimientos pretérmino que se registran al año en el mundo (Chawanpaiboon et al., 2019; Ohuma et al., 2023), repartidos de forma muy desigual entre regiones, difícilmente pueden atribuirse a una sola causa. Las cifras consolidan, además, su peso como problema sanitario, con consecuencias que perduran después del periodo neonatal y alcanzan la edad adulta. Precisamente esa

heterogeneidad biológica es la que fundamenta el interés por la búsqueda de biomarcadores capaces de identificar mecanismos específicos en este caso, los ligados a disbiosis vaginal e inflamación local que conducen al subgrupo de pacientes susceptibles de beneficiarse de un cerclaje (Elovitz et al., 2019; Kindinger et al., 2017).

Insuficiencia cervical: del modelo mecánico al modelo inflamatorio-microbiano

Históricamente, la insuficiencia cervical se entendió como un problema puramente estructural: una incapacidad del esfínter cervical interno para retener el embarazo. La intervención lógica era mecánica el cerclaje cervical descrito de manera sistemática por Shirodkar y McDonald a mediados del siglo XX, y extendido años después por Benson y Durfee (1965) al abordaje transabdominal y la indicación se apoyaba sobre todo en la historia obstétrica. Este modelo “mecánico puro” sigue siendo útil, pero ha mostrado limitaciones importantes como: una fracción no menor de pacientes con cerclaje termina presentando parto pretérmino, y otra fracción con historia obstétrica adversa nunca llega a presentarlo (Alfirevic et al., 2017).

En la última década, el péndulo se ha desplazado hacia un modelo inflamatorio-microbiano. Desde esta otra mirada, la insuficiencia cervical sería la manifestación clínica de un proceso molecular subyacente activación de la respuesta inflamatoria local, producción de metaloproteinasas de matriz, degradación del colágeno cervical iniciado a menudo por una alteración de la microbiota vaginal (Elovitz et al., 2019; Menon et al., 2019). La imagen del cérvix como un “esfínter pasivo” cede paso a la de un tejido biológicamente activo, cuyas propiedades mecánicas dependen del estado inflamatorio y microbiológico del entorno local. Este giro conceptual es el que justifica buscar biomarcadores moleculares como predictores y, en el futuro, complementar el cerclaje con intervenciones dirigidas a la inflamación o a la microbiota.

Microbiota vaginal y Community State Types

Ravel et al. (2011) propusieron que la microbiota vaginal de las mujeres en edad reproductiva puede clasificarse, con base en el género bacteriano dominante, en

cinco estados comunitarios o *Community State Types* (CST). Cuatro de ellos están dominados por especies de *Lactobacillus* (CST I, *L. crispatus*; CST II, *L. gasseri*; CST III, *L. iners*; CST V, *L. jensenii*), mientras que el CST IV se caracteriza por la ausencia de dominancia lactobacilar y por una mayor presencia de anaerobios como *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium* y *Peptoniphilus*. El clasificador VALENCIA, utilizado en el presente estudio, opera dentro de este marco.

La relevancia clínica de la clasificación CST se consolidó con trabajos posteriores que asociaron determinados estados comunitarios con desenlaces obstétricos. Fettweis et al. (2019) mostraron que la composición de la microbiota vaginal en el primer trimestre se asocia al riesgo de parto pretérmino espontáneo, con un patrón en el que el CST IV y, en menor medida, el dominio por *L. iners* (CST III) se asocian a mayor riesgo, mientras que la dominancia de *L. crispatus* (CST I) se comporta como protectora. Kindinger et al. (2017) ampliaron esta línea de trabajo al describir la interacción entre microbiota, longitud cervical y respuesta a progesterona vaginal. El conjunto de estas evidencias sostiene la idea de que la microbiota no acompaña pasivamente al proceso obstétrico, sino que tiene poder explicativo sobre el riesgo.

Paradigma Th1/Th2 en la inmunología del embarazo

El embarazo representa, desde una perspectiva inmunológica, un fenómeno paradójico: el sistema inmune materno debe tolerar a un semiinjerto antigénicamente distinto. El modelo clásico, refinado por trabajos posteriores, propuso que esta tolerancia se apoya en un desplazamiento del balance Th1/Th2 hacia un perfil Th2 dominante, con predominio de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-10, que favorecen la tolerancia inmune (Sykes et al., 2012). Cuando ese equilibrio se rompe y aparece una desviación hacia un perfil Th1 (con IL-1 β , IFN- γ , TNF- α e IL-2 al frente), se han descrito asociaciones con complicaciones obstétricas, entre ellas el aborto recurrente y el parto pretérmino (Chan et al., 2022).

Trabajos más recientes han matizado este modelo binario. Chan et al. (2022), en el estudio que sirve de base metodológica al presente trabajo, mostraron que el parto pretérmino mediado por microbiota implica una interacción entre la inmunidad

innata y la adaptativa que va más allá de la dicotomía clásica. En ese escenario, citocinas como IL-1 β funcionan como bisagra entre la detección microbiana por receptores tipo Toll y la activación de la respuesta adaptativa, mientras que IL-2 —cuya función canónica es la expansión clonal de linfocitos T— aparece como un participante que el modelo Th1/Th2 estricto no preveía. Este matiz justifica medir un panel amplio de citocinas y no limitarse a las que “clásicamente” se han asociado al parto pretérmino.

De la disbiosis a la remodelación cervical: cascada fisiopatológica

Al integrar a los marcos anteriores, se puede trazar una cascada con tres pasos. El primer paso ocurre cuando la pérdida de dominancia de *Lactobacillus* y la colonización por anaerobios disbióticos elevan el pH vaginal, reducen la producción de ácido láctico y de bacteriocinas, y alteran la integridad de la barrera mucosa cervical (Fettweis et al., 2019; Ravel et al., 2011). En el segundo paso, la presencia de estos anaerobios y de sus productos activa receptores de patrones moleculares —principalmente TLR-2 y TLR-4— en células epiteliales e inmunes residentes, lo que dispara la producción de citocinas proinflamatorias (Elovitz et al., 2019). El tercer paso se localiza en el tejido cervical: las citocinas, sobre todo IL-1 β , inducen la expresión de metaloproteinasas de matriz (MMP-8, MMP-9) y la síntesis de prostaglandinas, lo que se traduce en degradación del colágeno cervical, maduración prematura y, finalmente, dilatación silente (Menon et al., 2019).

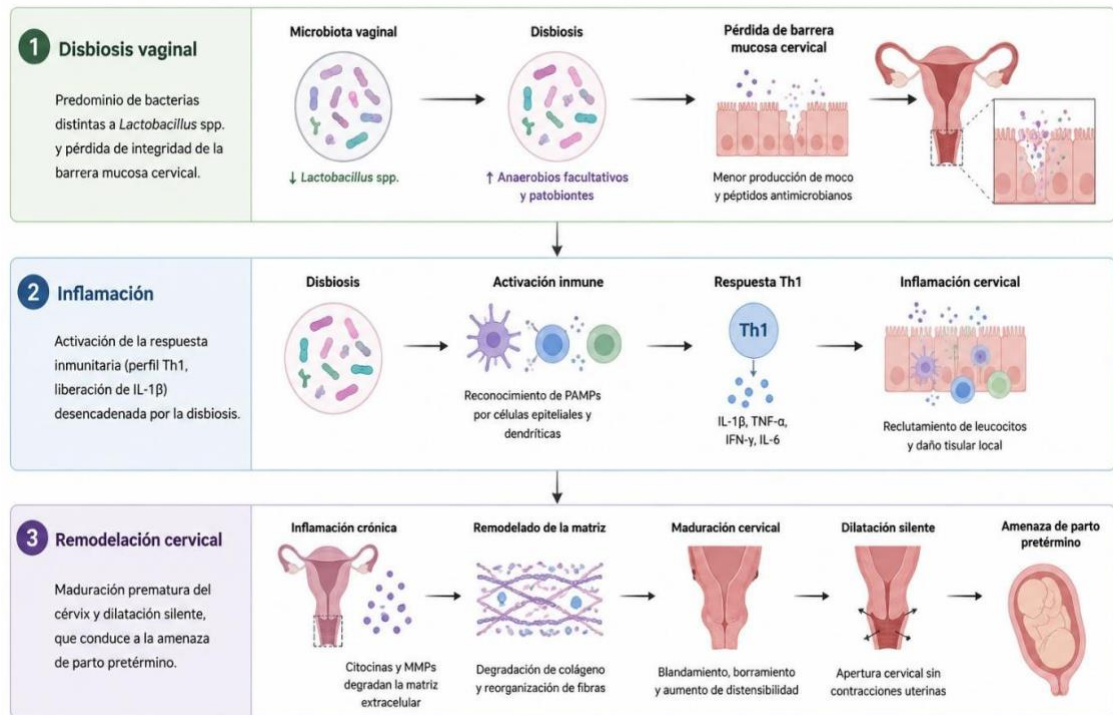


Figura 1. De la disbiosis vaginal a la remodelación cervical: cascada fisiopatológica. El esquema resume, de manera general, los tres pasos que enlazan la disbiosis vaginal pérdida de la dominancia de *Lactobacillus* y aumento de anaerobios con la inflamación local, mediada por citocinas proinflamatorias como IL-1β, y la consiguiente remodelación y acortamiento cervical que puede favorecer la insuficiencia cervical y el parto pretérmino. Elaboración propia con base en la literatura citada.

Este esquema es relevante para la presente investigación porque anticipa que tanto un marcador microbiológico (el anaerobio disbiótico) como uno inmunológico (la citocina) deberían correlacionarse con el desenlace clínico, aunque con grados variables de independencia entre sí. y además, sitúa la ventana de oportunidad predictiva en el segundo trimestre antes de que la remodelación cervical sea irreversible, permitiendo plantear como hipótesis razonable que la utilidad de estos biomarcadores se diluirá en el tercer trimestre, cuando los pasos distales de la cascada ya están en marcha.

Bases conceptuales de los modelos predictivos basados en biomarcadores

Un modelo predictivo, en términos formales, es una función que asigna a cada paciente una probabilidad estimada de presentar un desenlace a partir de un conjunto

de variables predictoras (Moons et al., 2019). La calidad del modelo se evalúa habitualmente con tres dimensiones: discriminación su capacidad para distinguir entre quienes presentarán y no presentarán el desenlace, cuantificada mediante el área bajo la curva ROC, calibración la concordancia entre las probabilidades predichas y las observadas y utilidad clínica su capacidad para modificar decisiones con impacto en resultados—. En el presente trabajo, el enfoque se centra en la primera dimensión: la discriminación, medida por el AUROC de cada biomarcador (Conde-Agudelo & Romero, 2014).

Cabe precisar que un AUROC modestamente superior a 0.5, aunque estadísticamente significativo, no implica utilidad clínica inmediata. Los marcos contemporáneos para evaluar modelos predictivos como la guía PROBAST (Moons et al., 2019) recomiendan completar la métrica discriminativa con análisis de calibración, evaluación del impacto clínico y validación externa antes de proponer un biomarcador para la práctica. Los hallazgos del presente estudio, por tanto, deben entenderse como evidencia de que existe una señal biológica predictiva entre la disbiosis, la inflamación local y la necesidad de cerclaje, y como punto de partida para modelos multivariantes integradores que tendrán que pasar por las etapas de validación que dicha guía contempla.

MARCO TEÓRICO

Epidemiología del Parto Prematuro

El parto prematuro (PPT) es aquel que ocurre antes de las 37 semanas completas de gestación, y sigue siendo uno de los grandes problemas no resueltos de la obstetricia. Cada año nacen prematuramente alrededor de 15 millones de bebés en el mundo, una cifra que se traduce, según la región, en entre el 5% y el 18% del total de nacimientos. En México la prevalencia oscila entre el 8% y el 12%, con diferencias regionales que reflejan tanto disparidades en el acceso a servicios de salud como factores socioeconómicos (Chawanpaiboon et al., 2019). Su impacto no se limita a la frecuencia: las consecuencias a corto y largo plazo que genera, tanto para el neonato como para los sistemas de salud, son las que terminan de definirlo como un problema sanitario de primer orden (Petrou et al., 2019; Twilhaar et al., 2018).

La incidencia del parto prematuro ha mostrado tendencias variables en las últimas décadas. En países desarrollados se ha observado una estabilización o ligera disminución, atribuible a intervenciones preventivas y a mejoras en el cuidado prenatal; en los países en desarrollo, en cambio, las tasas se mantienen elevadas y siguen asociadas a factores de riesgo prevenibles (Dobrokhotova et al., 2018). La distribución tampoco es homogénea: es más frecuente en poblaciones con recursos limitados, acceso restringido a atención prenatal de calidad y alta prevalencia de factores modificables como infecciones genitourinarias no tratadas y estados nutricionales deficientes (Vogel et al., 2018).

Morbilidad y Mortalidad Asociadas al Parto Prematuro

Las consecuencias del parto prematuro son multidimensionales y se extienden desde el periodo neonatal inmediato hasta la vida adulta. La prematuridad es la primera causa de mortalidad neonatal y la segunda causa de muerte en niños menores de cinco años en el mundo, y se le atribuye aproximadamente un millón de defunciones al año (Ohuma et al., 2023). La mortalidad guarda relación inversa con la edad

gestacional al nacimiento, con tasas especialmente altas en neonatos menores de 28 semanas, donde pueden superar el 50% en entornos con recursos limitados.

La morbilidad neonatal asociada al parto prematuro es igual de relevante e incluye un abanico amplio de complicaciones. El síndrome de dificultad respiratoria, secundario a inmadurez pulmonar y déficit de surfactante, es una de las complicaciones más frecuentes en las primeras horas de vida (Sweet et al., 2023). En el plano neurológico, la hemorragia intraventricular, la leucomalacia periventricular y la encefalopatía hipóxico-isquémica figuran entre las más devastadoras, con consecuencias permanentes sobre el neurodesarrollo. La enterocolitis necrotizante, la retinopatía del prematuro y la displasia broncopulmonar completan el cuadro y suelen requerir intervenciones médicas prolongadas y especializadas (Myrhaug et al., 2019).

Las secuelas a largo plazo incluyen alteraciones del neurodesarrollo, con mayor incidencia de parálisis cerebral, discapacidades cognitivas, trastornos del aprendizaje y déficits sensoriales. Los estudios longitudinales documentan que los niños nacidos prematuramente presentan más problemas conductuales, mayor frecuencia de trastorno por déficit de atención e hiperactividad y peor rendimiento académico (Twilhaar et al., 2018). Ya en la vida adulta, las personas nacidas pretérmino muestran mayor prevalencia de enfermedades crónicas hipertensión arterial, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, un patrón que apunta a un efecto de programación fetal adversa (Crump et al., 2019).

Factores de Riesgo para el Parto Prematuro

La etiología del parto prematuro es multifactorial y obedece a una interacción compleja entre factores maternos, fetales, placentarios y ambientales. Dentro del historial obstétrico, el antecedente de parto prematuro previo es uno de los predictores más fuertes: incrementa el riesgo de recurrencia entre 2.5 y 3.5 veces en embarazos posteriores (Romero et al., 2015). Las pérdidas gestacionales recurrentes del segundo trimestre, sobre todo cuando se asocian a incompetencia cervical, dibujan un patrón de riesgo muy elevado que obliga a una vigilancia estrecha y a valorar intervenciones profilácticas (Alfirevic et al., 2017). La incompetencia cervical, entendida como la incapacidad del esfínter cervical interno para mantener el embarazo hasta el término

en ausencia de sangrado o de datos sugestivos de infección, puede conducir a una dilatación cervical prematura y, a partir de ahí, a trabajo de parto prematuro o pérdida gestacional (Dobrokhotova et al., 2018).

Los trastornos hipertensivos del embarazo, principalmente la preeclampsia y la eclampsia, son factores de riesgo importantes para el parto prematuro iatrogénico. La preeclampsia complica entre el 5% y el 8% de los embarazos y con frecuencia obliga a una terminación anticipada para preservar la salud materna y fetal (Magee et al., 2022). Su gravedad correlaciona de forma directa con la probabilidad y la precocidad del parto: son las formas con criterios de severidad las que con mayor frecuencia exigen terminación antes de las 34 semanas.

La fertilización *in vitro* (FIV) y otras técnicas de reproducción asistida se asocian con un riesgo mayor de parto prematuro, sobre todo cuando dan lugar a embarazos múltiples. El embarazo gemelar, al margen del método de concepción, llega a tasas de parto prematuro del 50–60%, y cerca del 15% de esos nacimientos ocurre antes de las 32 semanas (Debiève et al., 2010). Los mecanismos en juego incluyen sobredistensión uterina, mayor demanda metabólica y una mayor frecuencia de complicaciones obstétricas como preeclampsia e insuficiencia placentaria.

Las condiciones médicas maternas preexistentes, en particular la diabetes mellitus y la hipertensión crónica, elevan el riesgo de parto prematuro por varias vías. La diabetes, sobre todo cuando hay control glucémico subóptimo, se asocia con mayor incidencia de preeclampsia, polihidramnios, macrosomía fetal y malformaciones congénitas, todas ellas capaces de precipitar un parto prematuro (McIntyre et al., 2019). La hipertensión crónica, por su parte, aumenta el riesgo de preeclampsia sobreagregada, restricción del crecimiento intrauterino y desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, situaciones que con frecuencia obligan a terminar el embarazo antes de tiempo.

El tabaquismo durante el embarazo es un factor de riesgo modificable y muy prevalente. Sus mecanismos incluyen vasoconstricción placentaria, menor capacidad de transporte de oxígeno, aumento del estrés oxidativo y efectos inflamatorios directos sobre los tejidos gestacionales. El riesgo crece de forma proporcional al número de

cigarrillos consumidos y, aunque el abandono del hábito incluso en etapas avanzadas del embarazo no lo elimina, sí lo reduce parcialmente (Dahlin et al., 2016).

La edad materna en los extremos del espectro reproductivo también pesa. Las adolescentes menores de 18 años tienen un riesgo mayor que se ha atribuido a inmadurez biológica, nutrición inadecuada y menor acceso al cuidado prenatal. En el otro extremo, las mujeres de edad materna avanzada (≥ 35 años) enfrentan un riesgo elevado por la mayor prevalencia de condiciones médicas crónicas, anomalías cromosómicas fetales y complicaciones obstétricas como placenta previa y preeclampsia (Lean et al., 2017).

La longitud cervical, evaluada por ultrasonido transvaginal, se ha consolidado como uno de los predictores más objetivos y confiables de parto prematuro. Una longitud menor a 25 mm antes de las 24 semanas se asocia con un riesgo notablemente mayor, y este riesgo crece a medida que la longitud disminuye (Dobrokhotova et al., 2018). Por debajo de 15 mm el riesgo supera el 50% en algunos estudios (He & Zhao, 2022). La utilidad clínica está en que permite identificar a las pacientes que podrían beneficiarse de progesterona vaginal o de cerclaje. El virus del papiloma humano (VPH) y las lesiones cervicales asociadas son factores adicionales, sobre todo cuando han requerido tratamiento quirúrgico. La conización cervical, indicada para neoplasia intraepitelial cervical de alto grado, retira tejido estromal y puede comprometer la competencia cervical, lo que aumenta el riesgo de dilatación prematura y, en casos seleccionados, justifica la colocación de cerclaje (Kyrgiou et al., 2017).

La corioamnionitis inflamación e infección de las membranas fetales y del líquido amniótico es una de las causas más relevantes de parto prematuro espontáneo. Entre el 25% y el 40% de todos los partos prematuros se asocia con infección intraamniótica, y esa proporción es inversamente proporcional a la edad gestacional. Su presentación puede ser clínica o subclínica; la forma subclínica resulta especialmente problemática por la dificultad diagnóstica y la ausencia de síntomas maternos evidentes hasta etapas avanzadas. La amniocentesis se puede emplear para obtener cultivos y

descartar infección intraamniótica antes de procedimientos de rescate como el cerclaje de urgencia (Kim et al., 2015).

La disbiosis vaginal, caracterizada por la disminución de especies protectoras de *Lactobacillus* y colonización por bacterias anaerobias asociadas con vaginosis bacteriana, es un factor de riesgo bien establecido para parto prematuro. La microbiota vaginal saludable está dominada por especies de *Lactobacillus*, sobre todo *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* y *L. gasseri*, que mantienen un pH ácido (3.8-4.5) mediante producción de ácido láctico y otros metabolitos antimicrobianos (Ravel et al., 2011). Esta acidificación y la producción de bacteriocinas y peróxido de hidrógeno inhiben el crecimiento de patógenos potenciales. La vaginosis bacteriana, presente en aproximadamente 10-30% de mujeres embarazadas, se caracteriza por reemplazo de *Lactobacillus* por bacterias anaerobias como *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Peptoniphilus* spp., *Mobiluncus* spp. y *Atopobium vaginae*. Esta alteración microbiana se asocia con incremento de 2 a 3 veces en el riesgo de parto prematuro, probablemente mediado por respuestas inflamatorias locales exacerbadas y producción de enzimas que degradan la matriz extracelular del cuello uterino y membranas fetales (Fettweis et al., 2019).

Estrategias Terapéuticas para Prevención del Parto Prematuro

El manejo del riesgo de parto prematuro se ha modificado de manera considerable en los últimos años, y ha integrado estrategias farmacológicas y quirúrgicas. La progesterona, por vía vaginal o intramuscular, es la intervención farmacológica de referencia en pacientes de alto riesgo. La progesterona vaginal (200 mg al día) reduce el parto prematuro en mujeres con cérvix corto (<25 mm) detectado por ultrasonido en el segundo trimestre, con una disminución del riesgo relativo de alrededor del 40–50% (Romero et al., 2018). Sus mecanismos incluyen el mantenimiento de la quiescencia miometrial, la modulación de la respuesta inflamatoria y la prevención de la maduración cervical prematura. La progesterona intramuscular (250 mg semanales de 17-alfa-hidroxiprogesterona caproato) está indicada en pacientes con antecedente de parto prematuro espontáneo previo y reduce de forma significativa la recurrencia (Care et al., 2022).

Los tocolíticos son un grupo heterogéneo de fármacos que se utilizan para suprimir la actividad uterina cuando ya se ha establecido el trabajo de parto prematuro. No reducen la incidencia global del parto pretérmino, pero pueden prolongar el embarazo 48–72 horas, una ventana crítica que permite administrar corticosteroides para la maduración pulmonar fetal y, si hace falta, trasladar a la madre a un centro con cuidado neonatal intensivo (Haas et al., 2012). Entre ellos se encuentran bloqueadores de canales de calcio (nifedipina), inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (indometacina), agonistas beta-adrenérgicos (terbutalina) y antagonistas de receptores de oxitocina (atosiban). La nifedipina y el atosiban se consideran de primera línea por su buen perfil de eficacia y seguridad (Flenady et al., 2014).

El cerclaje cervical es una intervención quirúrgica que tiene como finalidad dar soporte mecánico al cérvix incompetente y evitar su dilatación prematura. Consiste en suturar el cérvix de modo que permanezca cerrado durante el embarazo, reduciendo el riesgo de trabajo de parto prematuro (Dobrokhotova et al., 2018). Sus indicaciones dependen de características clínicas y ultrasonográficas concretas de cada paciente; en poblaciones bien seleccionadas, el procedimiento reduce el parto prematuro y mejora los resultados perinatales (Alfirevic et al., 2017).

Cerclaje de Urgencia versus Cerclaje Electivo

El cerclaje cervical puede clasificarse, según el momento y las indicaciones de su realización, en cerclaje profiláctico (electivo), cerclaje indicado por ultrasonido y cerclaje de urgencia (rescate). La distinción importa porque cada tipo tiene indicaciones propias, técnicas quirúrgicas que pueden variar y pronósticos distintos. El cerclaje electivo o profiláctico se coloca por lo general entre las 12 y 14 semanas de gestación en pacientes con historia obstétrica sugestiva de incompetencia cervical, definida clásicamente como dos o más pérdidas gestacionales en el segundo trimestre con dilatación cervical indolora en ausencia de trabajo de parto o sangrado (Shennan & Jones, 2004). Aunque el procedimiento puede extenderse entre las semanas 10 a 16 en algunos casos, el periodo óptimo permite realizar la intervención cuando el cérvix aún mantiene su longitud normal y no presenta cambios evidentes de dilatación o

borramiento (Adeniran et al., 2014). Las técnicas transvaginales más comúnmente empleadas incluyen:

Tabla 1. Principales técnicas transvaginales de cerclaje cervical.

Técnica	Descripción	Referencia
McDonald	Sutura en “bolsa de tabaco” o circular alrededor del cérvix con material permanente; se realiza usualmente entre las 12 y 14 semanas de gestación. Es la técnica transvaginal más empleada.	Wood & Owen (2016)
Shirodkar	Banda submucosa (fascia lata o Mersilene) colocada bajo la mucosa vaginal a ambos lados del cérvix, con nudo anterior o posterior. Mayor soporte teórico, pero mayor complejidad técnica; indicada sobre todo en cerclaje profiláctico.	Simcox & Shennan (2007)
Wurm	Dos puntos de sutura de ida y vuelta con material no absorbible. Abordaje menos invasivo, con menor riesgo de complicaciones.	Banerjee et al. (2020)
Modificada de Espinosa Flores	Emplea los ligamentos del cérvix para asegurar el cerclaje con cinta umbilical o Mersilene, distribuyendo el soporte de forma anatómica.	Uchide et al. (2000)

El cerclaje indicado por ultrasonido es una categoría intermedia que se recomienda en pacientes con gestación única, antecedente de parto prematuro espontáneo previo y acortamiento cervical documentado (<25 mm) por ultrasonido transvaginal antes de las 24 semanas (Story & Shennan, 2021). Esta estrategia combina los factores de riesgo históricos con la evidencia objetiva de cambios cervicales incipientes, lo que permite intervenir antes de que aparezca una dilatación significativa. La evidencia disponible sugiere que puede ser más costo-efectiva que el cerclaje profiláctico universal en pacientes de alto riesgo, ya que evita procedimientos innecesarios en quienes mantienen una longitud cervical adecuada (Pan et al., 2022).

El cerclaje de urgencia, también llamado de rescate, se reserva para situaciones en las que ya se documenta una dilatación cervical importante (típicamente ≥ 2 cm), con o sin protrusión de membranas amnióticas, siempre que no exista trabajo de parto activo, ruptura de membranas, sangrado significativo ni datos de infección intraamniótica. Se trata de un escenario de alto riesgo en el que la probabilidad de pérdida gestacional sin intervención es muy elevada. Técnicamente es más exigente que el cerclaje electivo por los cambios cervicales avanzados y la presencia frecuente de membranas protruyentes, que deben reducirse con cuidado para evitar su ruptura

durante la colocación de la sutura (Namouz et al., 2013). A partir de la semana 17 conlleva riesgos mayores asociados a los cambios morfológicos del cérvix, y después de la semana 26 la probabilidad de ruptura de membranas y de desencadenar trabajo de parto prematuro es lo bastante alta como para que no se recomiende su uso en esas etapas (Naqvi & Barth, 2018).

Técnicas Adicionales para Optimizar el Cerclaje Cervical

En cerclajes de urgencia con membranas protruyentes, se han descrito técnicas auxiliares para facilitar el procedimiento y reducir complicaciones:

- **Amniocentesis:** Extracción de líquido amniótico para reducir el volumen uterino y minimizar el riesgo de protrusión de membranas durante el procedimiento. Este abordaje también facilita la obtención de cultivos para descartar infecciones intraamnióticas (Kim et al., 2015).
- **Llenado vesical:** Se recomienda llenar la vejiga con aproximadamente 1000 mL de solución salina. Este método ayuda a elevar y desplazar las membranas del campo quirúrgico, reduciendo el riesgo de lesión durante la sutura cervical (Yüksel Şimşek et al., 2018).
- **Uso de catéter Foley:** Involucra insertar un catéter Foley en el canal cervical y llenarlo con 50 mL de solución salina. Este procedimiento eleva suavemente las membranas del segmento uterino inferior, facilitando la colocación del cerclaje. Después de asegurar el nudo, se remueve el líquido del balón y se extrae el catéter Foley (Wierzchowska-Opoka et al., 2021).

Manejo Post-Cerclaje

El manejo post-cerclaje es clave para evitar complicaciones. En general se recomienda retirar el cerclaje entre las 36 y 37 semanas de gestación, o al inicio del trabajo de parto prematuro, para prevenir riesgos como laceraciones cervicales o ruptura uterina (Care et al., 2022; Pan et al., 2022). En casos de ruptura prematura de membranas (RPM), algunos autores plantean que retirarlo no es indispensable cuando se planea una cesárea, ya que no se han observado efectos adversos significativos en

embarazos futuros (Ehsanipoor et al., 2015; Story & Shennan, 2021). Mantenerlo de forma prolongada, en cambio, podría asociarse con inflamación o infección, aunque la evidencia al respecto es limitada y poco concluyente (Marchand et al., 2022; Rafael et al., 2014). Las complicaciones más frecuentes incluyen RPM (5–10%), desplazamiento o rotura de la sutura (3–8%), corioamnionitis (1–5%) y lesión cervical durante la remoción. El cerclaje de urgencia tiene tasas de complicaciones bastante más altas que el electivo, con ruptura de membranas reportada hasta en el 25–30% de los casos y corioamnionitis en el 10–15% (Burger et al., 2011). Por eso, la evaluación riesgo-beneficio es decisiva: algunos estudios han cuestionado el beneficio del cerclaje de urgencia en subgrupos específicos, sobre todo cuando la dilatación cervical supera los 4 cm o existen datos de inflamación intrauterina subclínica.

Cerclaje Abdominal

En casos más complejos en los que el cerclaje vaginal resulta insuficiente, puede considerarse el cerclaje abdominal. Existen dos abordajes principales: laparoscópico y laparotómico, cada uno con ventajas y desventajas. El cerclaje abdominal laparoscópico es un abordaje mínimamente invasivo que ha ganado popularidad por su mejor perfil de recuperación y menor tasa de complicaciones. Un estudio realizado en el Instituto Nacional de Perinatología en México con 71 mujeres sometidas a cerclaje profiláctico entre las 12 y 26 semanas de gestación mostró una reducción en las tasas de parto prematuro, mejor supervivencia neonatal y menor morbilidad que el cerclaje laparotómico. Eso sí, requiere mayor experiencia del cirujano y equipo especializado (Abdallah, 2021).

El cerclaje abdominal laparotómico, aunque más invasivo, sigue siendo una opción válida, sobre todo en casos complejos en los que se requiere mayor visibilidad y control durante el procedimiento. Implica incisiones más grandes, lo que se traduce en mayor dolor postoperatorio, recuperación más prolongada y mayor riesgo de adherencias; a cambio, la visibilidad y el control que ofrece pueden resultar útiles ante complicaciones quirúrgicas imprevistas o escenarios delicados (Burger et al., 2011).

Indicaciones del cerclaje transabdominal

El cerclaje transabdominal se realiza en casos de insuficiencia cervical severa cuando el cerclaje vaginal es inefectivo. Los criterios principales incluyen:

- Insuficiencia cervical severa: casos donde el cerclaje vaginal ha fallado o no es factible debido a características anatómicas específicas del cérvix o útero (Davis et al., 2000).
- Cultivos negativos: los cultivos cervicales deben estar libres de infecciones para evitar complicaciones postoperatorias (Romero et al., 2015).
- Semanas gestacionales: típicamente se realiza entre las 14 y 20 semanas de gestación, cuando su efectividad es mayor (Clark & Einarsson, 2020).
- Incompetencia cervical con historia de pérdidas gestacionales o partos prematuros (Odibo et al., 2003).
- Ausencia de malformaciones uterinas severas incompatibles con el embarazo (Riiskjaer et al., 2012).
- Historia de cerclaje fallido o cirugía cervical previa que haya debilitado el cérvix (Corbett et al., 2021).

El cerclaje cérvico-ístmico transabdominal (Benson) es una técnica quirúrgica reservada para pacientes con condiciones obstétricas de alto riesgo. Su utilidad depende del apego estricto a los criterios que justifican su uso: fallas de intentos previos de cerclaje vaginal, lesiones cervicales severas que impiden el cerclaje convencional y malformaciones congénitas que afectan la integridad anatómica del cérvix (Waters et al., 2021). El cerclaje transabdominal se realiza a través de una incisión abdominal, con suturas colocadas alrededor del cérvix en el segmento cervical inferior en la unión entre el cérvix y el cuerpo uterino (Benson & Durfee, 1965).

Una selección correcta de las pacientes y el apego estricto a estos parámetros son determinantes para el éxito de la intervención. Cuando se realiza en las condiciones adecuadas y por un equipo médico calificado, esta técnica puede ofrecer resultados perinatales muy satisfactorios y contribuir a preservar el embarazo y el bienestar fetal (Berghella, 2023).

El cerclaje transabdominal parece una intervención prometedora para mujeres con insuficiencia cervical y embarazos múltiples, sobre todo cuando el cerclaje vaginal ha fallado. En un estudio sobre el manejo de la insuficiencia cervical en gestaciones gemelares, Debiève et al. (2010) evaluaron la efectividad del cerclaje transabdominal en siete mujeres con antecedente de cerclaje vaginal fallido o inviable. La mayoría de los embarazos alcanzó las 34–37 semanas, lo que apunta a que se trata de una opción viable para prevenir el parto prematuro en este grupo de alto riesgo. El tamaño muestral, no obstante, es pequeño, por lo que estos resultados deberán confirmarse con estudios más amplios.

Impacto Psicológico de las Pérdidas Gestacionales

El impacto psicológico de la pérdida gestacional es conocido: perder un embarazo deseado en cualquier etapa resulta profundamente angustiante, y en mayor medida cuando se inscribe en un patrón de pérdidas recurrentes. Los factores de riesgo incluyen síndromes genéticos, trastornos endocrinos, síndrome antifosfolípido, anomalías anatómicas, adherencias intrauterinas, miomas e incompetencia cervical, esta última entre las causas más frecuentes. La incompetencia cervical, que suele manifestarse en el segundo trimestre o a comienzos del tercero, se define como “dilatación inicial, indolora y progresiva del cérvix, donde el trabajo de parto prematuro parece inevitable e impredecible” (Quenby et al., 2021).

JUSTIFICACIÓN

El cerclaje de urgencia constituye una fracción relevante del total de cerclajes cervicales que se realizan, de hecho, se estima que entre el 15% y el 20% de ellos corresponde a esta categoría. A diferencia del cerclaje electivo, que se planifica con base en la historia obstétrica adversa, el de urgencia responde a una situación clínica aguda en la que se detectan cambios cervicales avanzados durante el embarazo en curso. La cifra exacta es difícil de fijar porque tanto los criterios diagnósticos como los umbrales de intervención varían entre instituciones y profesionales (Adeniran et al., 2014).

Los datos epidemiológicos señalan que las pacientes que requieren cerclaje de urgencia forman un grupo heterogéneo. Entre el 40% y el 50% no tiene historia previa de parto prematuro ni de pérdida gestacional, lo que indica que hay factores no identificados de antemano que contribuyen a la insuficiencia cervical aguda. Esta observación deja en evidencia las limitaciones de los esquemas de estratificación basados únicamente en la historia clínica y obliga a buscar biomarcadores objetivos capaces de identificar a las pacientes en riesgo antes de que aparezcan cambios cervicales irreversibles (Shennan & Jones, 2004).

En la actualidad, el sistema de salud pone más énfasis en prevenir los problemas que en tratarlos una vez manifestados, partiendo de que las intervenciones anticipadas suelen traducirse en mejores resultados clínicos, menor morbilidad y un uso más eficiente de los recursos sanitarios. En el caso del parto prematuro y la insuficiencia cervical este principio cobra especial relevancia: el cerclaje electivo, colocado antes de que aparezcan cambios cervicales importantes, tiene tasas de éxito muy superiores al de urgencia, con menos complicaciones y mejor pronóstico perinatal (Shennan & Jones, 2004).

La medicina preventiva en obstetricia exige identificar con precisión a las pacientes cuyo riesgo es lo suficientemente alto como para justificar una intervención profiláctica y, a la vez, evitar procedimientos innecesarios en poblaciones de bajo riesgo. Tradicionalmente, la estratificación se ha apoyado en la historia clínica y en la

evaluación ultrasonográfica de la longitud cervical, pero ambas herramientas tienen limitaciones. La historia clínica solo detecta a las pacientes con eventos adversos previos y deja fuera a quienes están en riesgo por primera vez. La longitud cervical, aunque útil, es un marcador tardío de un proceso fisiopatológico que ya está en marcha (Conde-Agudelo & Romero, 2014). Incorporar biomarcadores moleculares (marcadores inflamatorios y microbiológicos) abre la posibilidad de identificar antes a las pacientes en riesgo, justo cuando todavía es factible actuar con progesterona, modificación de la microbiota vaginal mediante probióticos o cerclaje electivo (Elovitz et al., 2019).

Desde el punto de vista de salud pública, prevenir el parto prematuro mediante la identificación temprana y el manejo adecuado de la insuficiencia cervical tiene implicaciones económicas relevantes. El costo del cuidado neonatal intensivo para prematuros extremos es elevado y, en países desarrollados, suele superar los cientos de miles de dólares por caso. Las secuelas a largo plazo —en particular las discapacidades del neurodesarrollo, que requieren servicios educativos y médicos especializados— suman costos adicionales que se extienden durante toda la vida. Las estrategias eficaces de prevención exigen una inversión inicial en detección y tratamiento, pero resultan altamente costo-efectivas en cuanto reducen la incidencia de estos casos catastróficos (Petrou et al., 2019).

Los modelos pronósticos y los sistemas de estratificación de riesgo son piezas centrales de la medicina actual, porque permiten individualizar el cuidado en función del perfil de cada paciente. En obstetricia se han mostrado útiles en varios escenarios, pero la predicción del parto prematuro y la identificación de las candidatas óptimas a cerclaje cervical siguen siendo un reto importante (Honest et al., 2004).

Un modelo predictivo ideal para la insuficiencia cervical y la necesidad de cerclaje debe cumplir varios requisitos. En primer lugar, una sensibilidad alta que permita identificar a la mayoría de las pacientes verdaderamente en riesgo y reduzca al mínimo los falsos negativos, que se traducen en pérdidas gestacionales prevenibles. A la vez, debe mantener una especificidad razonable para evitar intervenciones innecesarias en pacientes de bajo riesgo, con los costos y riesgos que estas conllevan.

También tiene que ser factible en la práctica clínica real, es decir, utilizar marcadores medibles de forma fiable, reproducible y a un costo razonable. Por último, debe aportar información accionable: información que permita modificar el manejo y traducirse en mejores resultados (Liao et al., 2005).

Los biomarcadores inflamatorios en fluido cérvico-vaginal se han postulado como candidatos prometedores para los modelos predictivos de parto prematuro. Citocinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α se elevan en respuesta a estímulos inflamatorios, entre ellos la infección subclínica y la disbiosis vaginal. Estas moléculas no funcionan solo como marcadores de inflamación: participan de forma directa en los procesos que llevan a la maduración cervical prematura, al debilitamiento de las membranas fetales y a la activación de la contractilidad uterina. Medirlas, por tanto, podría ofrecer información diagnóstica y pronóstica a la vez (Menon et al., 2019).

La caracterización de la microbiota vaginal mediante técnicas moleculares aporta otra dimensión al análisis predictivo. La secuenciación de genes bacterianos, en concreto la del gen 16S rRNA, permite identificar y cuantificar comunidades bacterianas complejas. La dominancia de *Lactobacillus* se asocia con resultados obstétricos favorables, mientras que la disbiosis caracterizada por diversidad bacteriana aumentada y presencia de anaerobios como *Gardnerella*, *Prevotella* y *Peptoniphilus* se correlaciona con un riesgo mayor de parto prematuro. Combinar la información sobre la composición microbiana con los marcadores inflamatorios podría ofrecer una evaluación más completa del riesgo, al recoger tanto el estímulo inicial (la disbiosis) como la respuesta del huésped (la inflamación) (Kindinger et al., 2017). En general, los modelos multivariantes superan a los marcadores aislados. La integración de datos clínicos (historia obstétrica, edad, índice de masa corporal), ultrasonográficos (longitud cervical), microbiológicos (composición de la microbiota vaginal) e inmunológicos (perfil de citocinas) podría dar lugar a un modelo con capacidad predictiva superior. Las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) permiten evaluar la capacidad discriminativa de estos modelos, es decir, hasta qué punto consiguen distinguir entre las pacientes que desarrollarán el desenlace de interés y las que no (Moons et al., 2019).

HIPÓTESIS

Hipótesis alternativa (H_1): La abundancia relativa de bacterias distintas a *Lactobacillus* spp. en la microbiota vaginal de pacientes embarazadas se relaciona con una respuesta inflamatoria de tipo Th1 y con la amenaza de parto prematuro, haciendo necesaria la intervención mediante un cerclaje.

Hipótesis nula (H_0): La abundancia relativa de bacterias distintas a *Lactobacillus* spp. en la microbiota vaginal de pacientes embarazadas no se relaciona con una respuesta inflamatoria de tipo Th1 y tampoco con la amenaza de parto prematuro, por lo que no será necesaria la intervención mediante un cerclaje.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar si las bacterias distintas a *Lactobacillus* spp. de la microbiota vaginal se asocian con la exacerbación de la respuesta inflamatoria y la necesidad de cerclaje cervical, mediante la construcción de curvas ROC y el análisis de correlación de Spearman en tres periodos gestacionales (A, B y C), con el fin de valorar su capacidad predictiva como marcadores tempranos de riesgo.

Objetivos Particulares

- Calcular, mediante curvas ROC, la capacidad discriminativa de las bacterias distintas a *Lactobacillus* spp. respecto a la necesidad de cerclaje cervical en los periodos A, B y C, con el fin de identificar los periodos con mayor valor predictivo.
- Evaluar, mediante correlación de Spearman, la asociación entre los marcadores microbiológicos e inflamatorios, con el fin de determinar su grado de independencia y su posible redundancia en un modelo predictivo.
- Estimar la significancia estadística de cada biomarcador como predictor, con el fin de distinguir entre asociación estadística y utilidad clínica potencial.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

Este trabajo corresponde a un estudio retrospectivo, analítico y longitudinal, basado en el marco metodológico de los estudios del consorcio March of Dimes (MOD) orientados a identificar biomarcadores microbiológicos e inmunológicos asociados al parto pretérmino y a la insuficiencia cervical. El análisis integró variables clínicas, microbiológicas e inmunológicas obtenidas durante el embarazo, conforme a los procedimientos descritos por Chan *et al.* (2022).

Consideraciones Éticas

Este estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (CEI-ICSa), con número de registro **CEI-ICSa-2025/R007**. El protocolo se desarrolló en apego a los principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y a la normatividad vigente en materia de investigación para la salud en México. Como el análisis se basó en datos y muestras biológicas ya recolectados como parte del estudio multicéntrico del consorcio March of Dimes (Chan et al., 2022)

Selección de Pacientes

Las pacientes fueron seleccionadas de una cohorte prospectiva multicéntrica reclutada en cinco hospitales del Reino Unido (Chelsea and Westminster Hospital, Edinburgh Royal Infirmary, St Mary's Hospital London, Queen Charlotte's Hospital y University College London Hospital) entre febrero de 2016 y junio de 2018 (Chan et al., 2022).

Criterios de inclusión

- Mujeres embarazadas ≥ 18 años.
- Embarazo único.

- Asistencia a clínicas de prevención de parto prematuro por presentar al menos uno de los siguientes factores de riesgo: antecedente de parto prematuro espontáneo previo, pérdida gestacional de segundo trimestre, aborto recurrente, hallazgo incidental de acortamiento cervical (<25 mm) o antecedente de tratamiento excisional cervical (como LLETZ).

Criterios de exclusión

- Edad < 18 años.
- Serología positiva para VIH o hepatitis C.
- Relaciones sexuales o sangrado vaginal en las 72 horas previas a la toma de muestra.
- Uso de duchas vaginales.

Características Demográficas y Clínicas

La cohorte incluyó 133 mujeres, con una edad materna media de 31.2 años (rango 18–45), un índice de masa corporal promedio de 26.4 kg/m² y una composición étnica representativa de la población del Reino Unido (caucásicas, afrocaribeñas, asiáticas y otras). No hubo diferencias estadísticamente significativas en edad, IMC ni etnia entre los grupos de parto pretérmino y término. El tamaño muestral total fue de 133 pacientes, con 385 muestras longitudinales.

Obtención de Muestras Cérvico-Vaginales

Las muestras de fluido cérvico-vaginal (CVF) se obtuvieron mediante hisopado con torundas BBL CultureSwab MaxV Liquid Amies (Becton Dickinson, Oxford, UK) en tres ventanas gestacionales predefinidas:

- **Periodo A:** 12+0 a 16+6 semanas.
- **Periodo B:** 20+0 a 24+6 semanas.
- **Periodo C:** 30+0 a 34+6 semanas (solo en quienes no habían parido antes).

Las muestras se tomaron antes de cualquier exploración vaginal o de la medición de longitud cervical. Las torundas se colocaron de inmediato en hielo y se

almacenaron a -80 °C hasta su procesamiento. En cada visita se registró la longitud cervical por ecografía transvaginal; se consideró acortamiento cervical una longitud $\leq$ 25 mm.

Genotipado de Microbiota Vaginal

Extracción de ADN

El ADN bacteriano se extrajo de las torundas siguiendo protocolos previamente establecidos (Aagaard et al., 2014). Se incluyeron controles negativos para descartar contaminación.

Amplificación y secuenciación

Se amplificaron las regiones hipervariables V1-V2 del gen 16S rRNA utilizando una mezcla de cebadores directos 27F-YM (proporción 4:1:1:1) y el cebador reverso 388R (GCTGCCTCCCGTAGGAGT). Esta mezcla mantiene la proporción de *Lactobacillus* spp. respecto a *Gardnerella* spp. La secuenciación se realizó en la plataforma Illumina MiSeq (Research and Testing Laboratory, Lubbock, TX, EE. UU.).

Análisis bioinformático

Las muestras se clasificaron en *Community State Types* (CST) utilizando el clasificador VALENCIA, que asigna a siete CST principales:

- **CST I:** *L. crispatus*.
- **CST II:** *L. gasseri*.
- **CST III:** *L. iners*.
- **CST IV-A, IV-B, IV-C:** microbiota anaerobia diversa.
- **CST V:** *L. jensenii*.

Se consideró además dominancia de *Lactobacillus* cuando la abundancia relativa del género era $\geq$ 50%.

Medición de Citocinas e Inmunomediadores en Fluido Cérvico-Vaginal

Procesamiento de muestras

Las torundas se descongelaron en hielo y el fluido se extrajo mediante presión con jeringa estéril, obteniendo $\approx 350 \mu\text{L}$. Se centrifugó a $3000 \times g$ por 10 minutos y se añadió inhibidor de proteasas ($5 \mu\text{L/mL}$; Sigma-Aldrich) al sobrenadante.

Cuantificación multiplex (Luminex)

Se emplearon paneles comerciales de Luminex siguiendo las instrucciones del fabricante:

- **Citocinas:** IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, IFN- γ , GM-CSF y TNF- α (R&D Systems / Bio-Techne). IL-8 se diluyó 1:10; el resto se midieron sin diluir.
- **Complemento:** C3b/iC3b, C5 y C5a (paneles 1 y 2 de Milliplex Merck/Millipore).
- **Inmunoglobulinas:** IgM, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA e IgE (ProcartaPlex Human Antibody Isotyping Panel 7-plex, Thermofisher). IgG1 requirió dilución 1:50.

Todas las muestras se analizaron por duplicado en placas de 96 pocillos con el sistema Bio-Plex 200 (Bio-Rad). Se calculó el coeficiente de variación intra e interplaca para garantizar reproducibilidad; las concentraciones se expresaron en pg/mL o ng/mL de fluido cérvico-vaginal.

Análisis Estadístico

Software utilizado

- GraphPad Prism 9.0.0.
- Jamovi 2.6.12.

Evaluación de la normalidad

Antes de cualquier análisis comparativo o de correlación, se evaluó la distribución de las variables cuantitativas (concentraciones de citocinas y abundancias relativas bacterianas) con la prueba de Shapiro-Wilk. Una variable se clasificó como no normal cuando su valor de p fue inferior a 0.05, lo que llevó al rechazo de la hipótesis nula de normalidad.

Análisis descriptivo

Como todas las variables se apartaron de manera significativa de la normalidad ($p < 0.0001$ en todos los casos), los datos se trabajaron con pruebas no paramétricas. El umbral de significancia estadística se fijó en $p < 0.05$.

Análisis de correlación

Para evaluar la independencia entre los biomarcadores predictores se calculó el coeficiente de correlación de Spearman (ρ). Se eligió este método no paramétrico por la ausencia de normalidad de los datos, ya mostrada por la prueba de Shapiro-Wilk. Los coeficientes se interpretaron con la siguiente escala: 0.00–0.19, correlación muy débil; 0.20–0.39, débil; 0.40–0.59, moderada; 0.60–0.79, fuerte; 0.80–1.00, muy fuerte. Los resultados se representaron mediante mapas de calor; la intensidad del color refleja la magnitud de la correlación y el color, su dirección (azul = positiva, rojo = negativa).

Modelos predictivos y curvas ROC

Con los valores de las pacientes con y sin cerclaje se construyeron curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) y se calculó el área bajo la curva (AUROC) con su intervalo de confianza del 95% y el valor de p asociado (prueba de que el AUROC es diferente de 0.5). Se consideraron clínicamente relevantes aquellos biomarcadores con AUROC > 0.51 y $p < 0.05$.

RESULTADOS

Evaluación Integral de la Capacidad Predictiva (AUC-ROC) por Periodo y Community State Type

En un primer paso para identificar marcadores microbiológicos e inmunológicos asociados al requerimiento del cerclaje cervical, se analizaron 31 marcadores (6 inflamatorios, 25 microbiológicos) en sujetos experimentales que tenían riesgo de parto pre-término.

Las Tablas 2 y 3 integran todas las variables microbiológicas, inmunológicas y patogénicas analizadas, ordenadas de mayor a menor capacidad discriminativa (AUC).

De las 17 variables del periodo A (Tabla 2), tres alcanzaron significancia estadística como predictores ($AUC > 0.51$ y $p < 0.05$): IL-1 β ($AUC = 0.6270$; $p = 0.0145$), *Lactobacillus crispatus* ($AUC = 0.6190$; $p = 0.0220$) e IL-18 ($AUC = 0.6182$; $p = 0.0229$). IL-2 quedó cerca del umbral sin alcanzarlo ($AUC = 0.5923$; $p = 0.0755$) y se comenta más adelante como tendencia. En el periodo B (Tabla 3), donde se evaluaron 17 variables, tres resultaron significativas: IL-1 β ($AUC = 0.6257$; $p = 0.0131$), *Dialister spp.* ($AUC = 0.6299$; $p = 0.0104$) y *Peptoniphilus spp.* ($AUC = 0.6121$; $p = 0.0270$). IL-1 β fue la única variable que se mantuvo significativa en los dos periodos, lo que la sitúa como el predictor más robusto del panel. Vale la pena insistir en que estos AUC caen en el rango de discriminación modesta (0.60–0.70), así que conviene leerlos como señales que habrá que confirmar en cohortes independientes antes de pensar en un uso clínico.

Tabla 2. Capacidad discriminativa (AUC-ROC) de las variables evaluadas en el periodo A (12–16 semanas; $n = 126$).

Variable	AUC	IC 95%	p
IL-1 β	0.6270	0.5288–0.7252	0.0145
<i>Lactobacillus crispatus</i>	0.6190	0.5217–0.7163	0.0220
IL-18	0.6182	0.5192–0.7173	0.0229
IL-2	0.5923	0.4930–0.6917	0.0755
IL-6	0.5597	0.4587–0.6606	0.2506
IL-5	0.5439	0.4421–0.6456	0.3984
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0.5426	0.4409–0.6443	0.4123
<i>Dialister spp.</i>	0.5279	0.4263–0.6296	0.5909
<i>Bifidobacterium spp.</i>	0.5246	0.4226–0.6266	0.6357

<i>Lactobacillus iners</i>	0.5182	0.4160–0.6205	0.7256
<i>Finegoldia spp.</i>	0.5173	0.4154–0.6193	0.7385
<i>Peptoniphilus spp.</i>	0.5158	0.4139–0.6178	0.7608
<i>Campylobacter spp.</i>	0.5102	0.4084–0.6120	0.8443
TNF- α	0.5075	0.4066–0.6085	0.8848
<i>Lactobacillus gasseri</i>	0.5038	0.4021–0.6055	0.9413
<i>Shigella spp.</i>	0.5018	0.3999–0.6037	0.9726
<i>Anaerococcus spp.</i>	0.5017	0.3995–0.6038	0.9745

AUC = área bajo la curva ROC; IC 95% = intervalo de confianza al 95%; p = valor de p de la prueba de que el AUC difiere de 0.5 (GraphPad Prism 9.0). Los valores en verde y negrita corresponden a predictores significativos (AUC > 0.51 y p < 0.05); los valores en gris corresponden a variables no significativas. CST I = *L. crispatus*; CST II = *L. gasseri*; CST III = *L. iners*; CST IV = anaerobios diversos; CST V = *L. jensenii*.

Tabla 3. Capacidad discriminativa (AUC-ROC) de las variables evaluadas en el periodo B (20–24 semanas; n = 132–133).

Variable	AUC	IC 95%	p
<i>Dialister spp.</i>	0.6299	0.5325–0.7272	0.0104
IL-1 β	0.6257	0.5306–0.7209	0.0131
<i>Peptoniphilus spp.</i>	0.6121	0.5143–0.7098	0.0270
IL-2	0.5845	0.4864–0.6826	0.0954
<i>Anaerococcus spp.</i>	0.5784	0.4792–0.6776	0.1218
IL-5	0.5760	0.4771–0.6749	0.1337
IL-18	0.5709	0.4689–0.6729	0.1616
<i>Lactobacillus crispatus</i>	0.5702	0.4723–0.6681	0.1657
TNF- α	0.5498	0.4514–0.6481	0.3259
<i>Bifidobacterium spp.</i>	0.5461	0.4466–0.6456	0.3630
<i>Fingoldia spp.</i>	0.5438	0.4441–0.6435	0.3874
IL-6	0.5414	0.4427–0.6401	0.4141
<i>Lactobacillus iners</i>	0.5410	0.4422–0.6398	0.4180
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0.5382	0.4387–0.6376	0.4513
<i>Campylobacter spp.</i>	0.5218	0.4232–0.6205	0.6664
<i>Shigella spp.</i>	0.5046	0.4054–0.6038	0.9277
<i>Lactobacillus gasseri</i>	0.5005	0.4007–0.6002	0.9928

AUC = área bajo la curva ROC; IC 95% = intervalo de confianza al 95%; p = valor de p de la prueba de que el AUC difiere de 0.5. Los valores en verde y negrita corresponden a predictores significativos (AUC > 0.51 y p < 0.05); los valores en gris corresponden a variables no significativas.

Análisis de Capacidad Predictiva mediante Curvas ROC

Periodo A: Evaluación de Biomarcadores Microbiológicos e Inmunológicos

En el periodo A se construyeron curvas ROC para cada uno de los biomarcadores del panel que resultaron ser predictores significativos del cerclaje cervical. La interleucina-1 β (IL-1 β) mostró capacidad predictiva significativa para la necesidad de cerclaje cervical, con un área bajo la curva (AUROC) de 0.6270 (IC95%: 0.5288–0.7252; $p = 0.0145$) (Figura 2). La magnitud del AUC se ubica en el rango que Hosmer y Lemeshow clasifican como discriminación “modesta” (0.60–0.70) (Hosmer & Lemeshow, 2000), y el límite inferior del intervalo de confianza (0.5288) queda por encima del valor nulo de 0.50, lo cual permite descartar la hipótesis de que la discriminación de IL-1 β sea atribuible al azar. Esta citocina proinflamatoria tiene un papel central en la cascada inflamatoria que precede al parto prematuro, y aquí discriminó de manera significativa entre las pacientes que requirieron y las que no requirieron intervención quirúrgica.

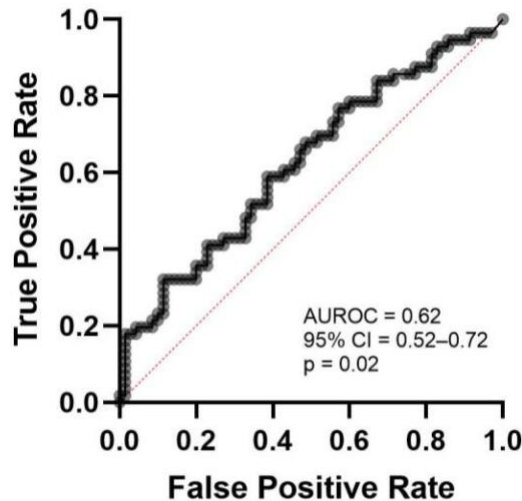


Figura 2. Curva ROC de IL-1 β como predictor de la necesidad de cerclaje cervical en el periodo A (12–16 semanas; n = 126). La línea continua representa la curva empírica de sensibilidad frente a 1–especificidad; la diagonal punteada corresponde a la línea de no discriminación (AUC = 0.50). Área bajo la curva: 0.6270 (IC95%: 0.5288–0.7252; p = 0.0145). La curva se desplaza de manera consistente por encima de la diagonal, lo que indica que niveles más altos de IL-1 β se asocian con la necesidad de intervención quirúrgica. AUROC, *Area Under the Receiver Operating Characteristic*; CI, *Confidence Interval*.

Dentro de los biomarcadores microbiológicos, *Lactobacillus crispatus* alcanzó significancia con un AUROC = 0.6190 (IC95%: 0.5217–0.7163; p = 0.0220) (Figura 3). El AUC se ubica también en el rango de discriminación modesta y, sobre todo, el límite inferior del IC95% (0.5217) está por encima de 0.50, lo que apoya que la asociación no es atribuible al azar. El sentido de esa asociación es, sin embargo, contraintuitivo: la abundancia de *L. crispatus* se correlacionó de manera positiva con la necesidad de cerclaje, justo lo contrario de lo que se esperaría según la literatura, donde el dominio por esta especie suele considerarse un factor protector. Este “efecto paradójico” se discute más adelante a la luz de mecanismos cervicales independientes del control inflamatorio.

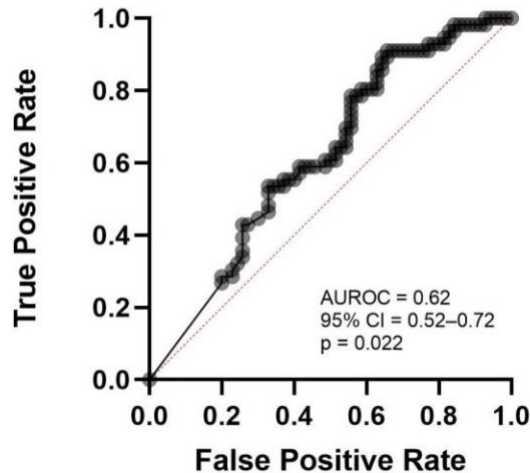


Figura 3. Curva ROC de *Lactobacillus crispatus* como predictor de la necesidad de cerclaje cervical en el periodo A (12–16 semanas; $n = 126$). $AUC = 0.6190$ (IC95%: 0.5217–0.7163; $p = 0.0220$). La asociación es estadísticamente significativa pero paradójica: una mayor abundancia relativa de *L. crispatus* se asoció con mayor probabilidad de cerclaje, contrario al efecto protector descrito en la literatura. AUROC, Area Under the Receiver Operating Characteristic; CI, Confidence Interval.

La interleucina-18 (IL-18) completó el grupo de predictores significativos del periodo A, con un AUROC = 0.6182 (IC95%: 0.5192–0.7173; $p = 0.0229$) (Figura 4). Su capacidad discriminativa es prácticamente igual a la de IL-1 β en este mismo periodo, y el límite inferior del IC95% (0.5192) se mantiene por encima de 0.50, lo que descarta el azar como explicación. Que dos citocinas de la familia de la IL-1 aparezcan juntas entre los predictores tiene sentido biológico: ambas se activan por la vía del inflammasoma, aunque IL-18 se asocia además con la polarización de respuestas Th1, lo que sugiere que la rama de inmunidad celular también participa en la cascada que precede a la insuficiencia cervical.

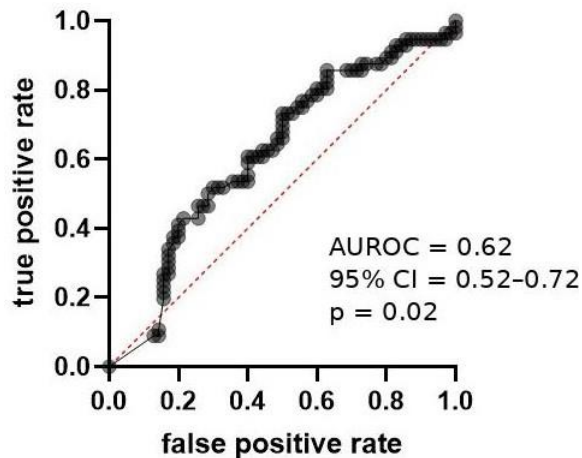


Figura 4. Curva ROC de IL-18 como predictor de la necesidad de cerclaje cervical en el periodo A (12–16 semanas; $n = 126$). AUC = 0.6182 (IC95%: 0.5192–0.7173; $p = 0.0229$). El AUC es casi idéntico al de IL-1 β en el mismo periodo, lo que apoya que la activación de la familia de la IL-1 acompaña al riesgo de cerclaje. AUROC, Area Under the Receiver Operating Characteristic; CI, Confidence Interval.

Periodo B: Reevaluación de Biomarcadores en Fase Tardía

En el periodo B, la curva ROC para IL-1 β mantuvo capacidad predictiva significativa (AUROC = 0.6257; IC95%: 0.5306–0.7209; $p = 0.0131$) (Figura 5), lo que confirma su valor como predictor. La consistencia entre periodos —AUC de 0.6270 en el periodo A y 0.6257 en el periodo B, con intervalos de confianza prácticamente superpuestos— es uno de los hallazgos más sólidos de este trabajo: indica que la señal de IL-1 β no es un fenómeno dependiente de una ventana específica del embarazo, sino que se mantiene a lo largo del segundo trimestre, justo en la ventana clínica en la que aún es viable plantear un cerclaje electivo.

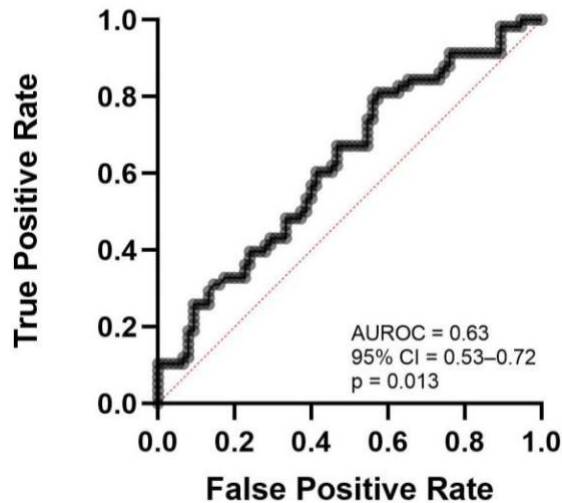


Figura 5. Curva ROC de IL-1 β como predictor de la necesidad de cerclaje cervical en el periodo B (20–24 semanas; $n = 132$). AUC = 0.6257 (IC95%: 0.5306–0.7209; $p = 0.0131$). El AUC y su IC95% son prácticamente superponibles con los del periodo A (Figura 2), lo que muestra que la capacidad discriminativa de IL-1 β se mantiene estable a lo largo del segundo trimestre. AUROC, *Area Under the Receiver Operating Characteristic*; CI, *Confidence Interval*.

En el periodo B, *Peptoniphilus* dio un AUROC = 0.6121 (IC95%: 0.5143–0.7098; $p = 0.0270$) (Figura 6), lo que lo identifica como un predictor microbiológico significativo de la necesidad de intervención quirúrgica en esta ventana. La magnitud del AUC se sitúa en el rango de discriminación modesta, comparable a la de IL-1 β en el mismo periodo, y el límite inferior del IC95% (0.5143) se mantiene por encima de 0.50, lo que apoya que la asociación no es atribuible al azar. Por tratarse de un AUC modesto, su valor predictivo deberá validarse en cohortes mayores antes de proponerse como marcador clínico. Es relevante notar el contraste temporal: en el periodo A, *Peptoniphilus* no había alcanzado significancia (AUC = 0.5158, $p = 0.7608$; Tabla 2) y la señal emerge solo entre las 20 y 24 semanas, lo que sugiere que el evento de disbiosis se hace visible en este compartimento al avanzar el embarazo.

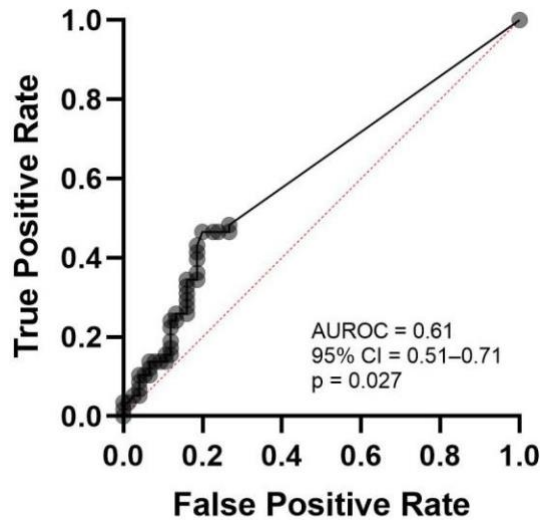


Figura 6. Curva ROC de *Peptoniphilus* spp. como predictor de la necesidad de cerclaje cervical en el periodo B (20–24 semanas; $n = 133$). AUC = 0.6121 (IC95%: 0.5143–0.7098; $p = 0.0270$), lo que lo identifica como un predictor microbiológico significativo en este periodo. La magnitud del AUC es comparable a la de IL-1 β en este periodo, y la señal emerge solo en esta ventana —en el periodo A no había sido significativo (AUC = 0.5158, $p = 0.7608$)—, lo que apunta a un fenómeno disbiótico que se hace visible al avanzar el segundo trimestre. AUROC, *Area Under the Receiver Operating Characteristic*; CI, *Confidence Interval*.

El otro predictor microbiológico del periodo B fue *Dialister* spp., que alcanzó el AUROC más alto del panel en esta ventana: 0.6299 (IC95%: 0.5325–0.7272; $p = 0.0104$) (Figura 7). Al igual que *Peptoniphilus*, se trata de un anaerobio asociado a disbiosis vaginal, y su señal aparece solo en el periodo B (en el periodo A no fue significativo: AUC = 0.5279, $p = 0.5909$; Tabla 2). La forma de la curva, muy pegada al eje vertical, refleja que un grupo reducido de pacientes concentró la mayor parte de la abundancia de este género, lo que es típico de un marcador disbiótico que aparece de forma localizada. Como se verá más adelante, *Dialister* y *Peptoniphilus* tienden a aparecer juntos, de modo que aportan información en buena parte solapada.

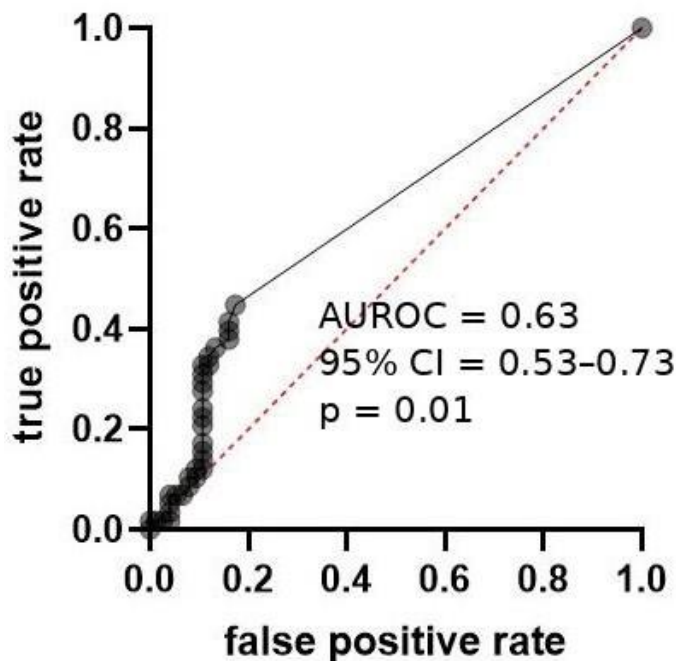


Figura 7. Curva ROC de *Dialister* spp. como predictor de la necesidad de cerclaje cervical en el periodo B (20–24 semanas; $n = 132$). AUC = 0.6299 (IC95%: 0.5325–0.7272; $p = 0.0104$). Es el AUC más alto del periodo B; la señal emerge solo en esta ventana —en el periodo A no fue significativo (AUC = 0.5279, $p = 0.5909$)—. AUROC, Area Under the Receiver Operating Characteristic; CI, Confidence Interval.

Evaluación de la Normalidad de los Biomarcadores

Antes de los análisis de correlación entre marcadores, se evaluó la distribución de cada variable con la prueba de Shapiro-Wilk. A modo de ejemplo, en el periodo A las citocinas IL-1 β , IL-6 e IL-2 y la bacteria *Lactobacillus crispatus* mostraron desviaciones significativas de la normalidad, con valores de $p < 0.0001$ en todos los casos (Tabla 4). En el periodo B, IL-1 β y *Peptoniphilus* tampoco siguieron una distribución normal ($p < 0.0001$). Por eso, todos los análisis posteriores se hicieron con métodos estadísticos no paramétricos.

Tabla 4. Estadísticos descriptivos y prueba de Shapiro-Wilk para las variables predictoras del periodo A (12–16 semanas).

	IL-1 β PA	IL-6 PA	IL-2 PA	L. crispatus PA
N	126	126	126	126

Missing	0	0	0	0
Mean	180	2.34	34.4	12260
SD	368	11.8	42.8	16047
Shapiro-Wilk W	0.513	0.155	0.787	0.743
Shapiro-Wilk p	<.001	<.001	<.001	<.001

Tabla 5. Estadísticos descriptivos y prueba de Shapiro-Wilk para las variables predictoras del periodo B (20–24 semanas).

	IL-1β	Peptoniphilus
N	132	133
Missing	1	0
Mean	263	26.8
SD	729	70.0
Shapiro-Wilk W	0.375	0.437
Shapiro-Wilk p	<.001	<.001

Análisis de Independencia de Predictores mediante Mapas de Calor

Dado que la prueba de Shapiro-Wilk demostró que ninguna de las variables seguía una distribución normal (Tablas 4 y 5), se procedió a calcular las correlaciones mediante el coeficiente de Spearman para evaluar la independencia entre los biomarcadores predictores.

Periodo A: Correlaciones entre Biomarcadores

En el periodo A, las correlaciones entre los tres predictores significativos fueron bajas, lo que apunta a que en buena medida son independientes (Figura 8). Todas resultaron débiles y ninguna alcanzó significancia estadística ($p > 0.05$ en todos los casos). Llama la atención que la citocina inflamatoria IL-1 β y la citocina IL-18, pese a compartir vías de la familia de la IL-1, no mostraron correlación apreciable entre sí:

- IL-1 β vs. *L. crispatus*: $\rho = -0.24$
- IL-1 β vs. IL-18: $\rho = 0.02$

- *L. crispatus* vs. IL-18: $\rho = 0.02$

Estos datos indican que, en el microambiente cervical, la producción de cada citocina puede estar regulada por factores locales independientes. *L. crispatus* mostró una correlación negativa débil con IL-1 β ($\rho = -0.24$, $p > 0.05$) y una correlación prácticamente nula con IL-18 ($\rho = 0.02$, $p > 0.05$), lo que indica que la abundancia de esta bacteria no se asocia de manera directa con el grado de inflamación local, aun cuando ambos factores (la bacteria y las citocinas) se asocian por separado con la necesidad de cerclaje en los análisis de curvas ROC. Esta disociación apunta a que *L. crispatus* podría influir en el riesgo de insuficiencia cervical mediante mecanismos independientes de la inflamación.

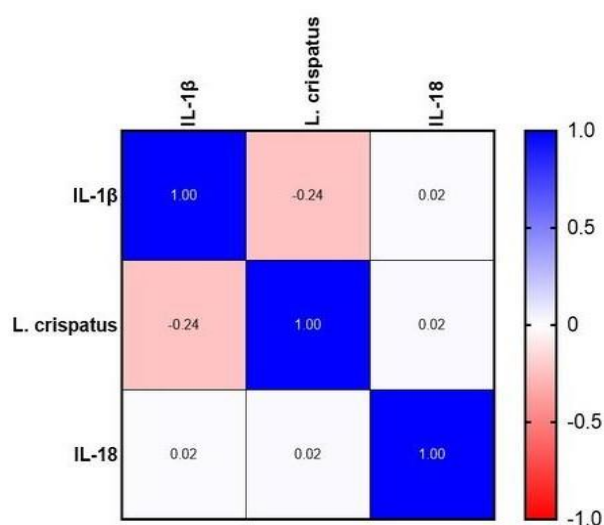


Figura 8. Mapa de calor de correlaciones de Spearman entre los tres predictores significativos del periodo A: IL-1 β , IL-18 y *Lactobacillus crispatus* ($n = 126$). La escala de color codifica magnitud y dirección de la correlación: azul, correlación positiva; rojo, correlación negativa; la intensidad es proporcional al coeficiente ρ . Todas las correlaciones son débiles ($|\rho| \leq 0.24$) y ninguna alcanza significancia estadística (todos los $p > 0.05$). Este patrón apoya la independencia entre los predictores y, en consecuencia, justifica explorar modelos multivariantes.

Periodo B: Correlación de Biomarcadores

En el periodo B el análisis incluyó a los tres predictores significativos: IL-1 β , *Dialister* spp. y *Peptoniphilus* spp. (Figura 9). Aquí el patrón fue desigual: IL-1 β se correlacionó de forma débil y positiva con las dos bacterias con *Dialister* ($\rho = 0.31$) y

con *Peptoniphilus* ($p = 0.24$), lo que indica que su elevación no depende de tener presente a cada anaerobio por separado. En cambio, las dos bacterias disbióticas sí se correlacionaron fuerte entre sí (*Dialister* vs. *Peptoniphilus*: $p = 0.72$). Tiene sentido: ambos géneros pertenecen al mismo consorcio anaerobio de la disbiosis vaginal, así que suelen aparecer juntos. Esto deja una lectura práctica clara: el eje microbiológico (*Dialister* y *Peptoniphilus*) aporta información en gran parte redundante entre sí, mientras que IL-1 β aporta algo distinto. Por eso, a la hora de armar un modelo conviene combinar IL-1 β con uno solo de los dos anaerobios, no con los dos.

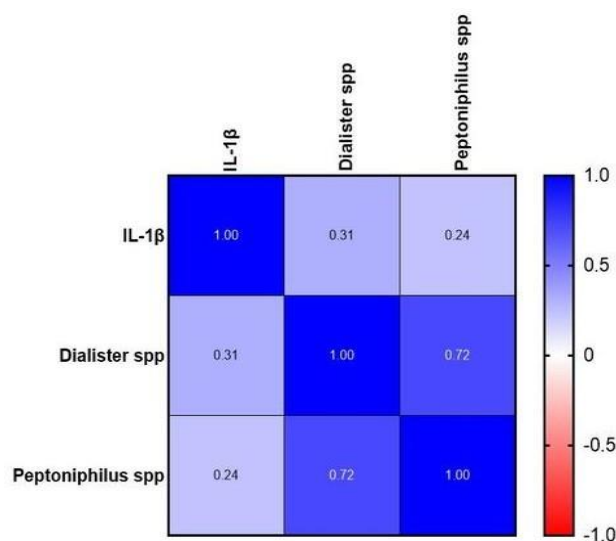


Figura 9. Mapa de calor de correlaciones de Spearman entre los tres predictores significativos del periodo B: IL-1 β , *Dialister* spp. y *Peptoniphilus* spp. ($n = 132$). IL-1 β se correlaciona de forma débil con *Dialister* ($p = 0.31$) y con *Peptoniphilus* ($p = 0.24$), mientras que las dos bacterias disbióticas se correlacionan de forma fuerte entre sí ($p = 0.72$). La escala de color codifica magnitud y dirección: azul, positiva; rojo, negativa. Las dos bacterias aportan información redundante entre sí, mientras que IL-1 β suma una dimensión inmunológica distinta; de ahí la conveniencia de integrar un marcador de cada eje en el modelo predictivo.

DISCUSIÓN

Interpretación Integrada de los Hallazgos

El análisis conjunto de las curvas ROC y los mapas de calor permite responder a la pregunta central de este trabajo y respalda la hipótesis alternativa (H_1). En síntesis, los datos muestran que: (1) en el periodo B, dos bacterias ajenas al género *Lactobacillus* spp. *Peptoniphilus* spp. (AUC = 0.6121; $p = 0.0270$) y *Dialister* spp. (AUC = 0.6299; $p = 0.0104$) se asociaron con la necesidad de cerclaje cervical; (2) esta asociación coexiste con una respuesta inflamatoria caracterizada por elevación de citocinas Th1, en particular IL-1 β , a la que se suma la señal significativa de IL-18 en el periodo A (AUC = 0.6182; $p = 0.0229$); y (3) estos biomarcadores muestran grados variables de independencia, lo que indica que capturan aspectos complementarios del proceso fisiopatológico.

Que IL-1 β haya mostrado capacidad predictiva en los dos periodos y que sea la única variable que lo hizo le otorga un papel central entre los biomarcadores evaluados. Desde el punto de vista clínico, abre la posibilidad de usarla como herramienta de estratificación temprana del riesgo. IL-1 β es una citocina proinflamatoria que inicia cascadas que terminan en la producción de prostaglandinas, metaloproteinasas de matriz y otras moléculas efectoras responsables de la maduración cervical y del debilitamiento de las membranas fetales. Su elevación en el fluido cérvico-vaginal podría, entonces, reflejar la activación de estos procesos antes de que se manifiesten clínicamente, algo especialmente útil en pacientes asintomáticas que desarrollan una insuficiencia cervical silente (Romero et al., 2015). Este hallazgo coincide con investigaciones previas que han documentado elevaciones de citocinas proinflamatorias en escenarios de inflamación intrauterina y riesgo de parto prematuro (Kindinger et al., 2017). IL-1 β también participa de forma activa en la amplificación de la respuesta inflamatoria y en la remodelación del tejido conectivo cervical, dos procesos clave en la fisiopatología de la insuficiencia cervical (Menon et al., 2019).

Aunque IL-6 e IL-2 no alcanzaron significancia estadística como predictores independientes en el periodo A, sus tendencias vale la pena comentarlas. IL-6, además de sus efectos proinflamatorios directos, funciona como puente entre las respuestas inmunes innata y adaptativa e influye en la diferenciación de las células T helper hacia fenotipos específicos. Su elevación se ha asociado de forma reproducible con trabajo de parto prematuro y corioamnionitis subclínica en varios estudios, lo cual respalda su utilidad como biomarcador (Kindinger et al., 2017). El caso de IL-2 es distinto y, en mi opinión, uno de los hallazgos más interesantes del panel. Aunque no alcanzó significancia, su tendencia ($p = 0.0755$) resulta llamativa porque IL-2 no suele explorarse como biomarcador obstétrico: su función canónica es la expansión clonal de linfocitos T activados, no la inflamación tisular directa. Que aparezca entre las variables con mejor rendimiento discriminativo apunta a un papel de la rama adaptativa Th1 en la cascada que precede a la insuficiencia cervical, un mecanismo poco explorado hasta ahora. La observación encaja con trabajos que atribuyen a la inmunidad adaptativa un papel más activo del que tradicionalmente se le asignaba en el mantenimiento del embarazo y la tolerancia al aloinjerto fetal (Sykes et al., 2012).

Peptoniphilus spp. forma parte de las bacterias asociadas con vaginosis bacteriana y disbiosis vaginal, condiciones bien documentadas como factores de riesgo para parto prematuro (Fettweis et al., 2019). Su identificación como predictor en el periodo B refuerza la idea de que la disbiosis vaginal cumple un papel crítico en la fisiopatología de la insuficiencia cervical y el parto prematuro (Kindinger et al., 2017). Desde el punto de vista mecanístico, *Peptoniphilus* produce proteasas y péptidos bioactivos capaces de degradar la barrera mucosa cervical y, además, activa receptores tipo Toll (TLR-2/4) en células epiteliales e inmunes residentes, lo que desencadena la liberación de IL-1 β y de otras citocinas (Fettweis et al., 2019). Aun así, la correlación débil observada entre ambos marcadores ($p = 0.24$, no significativa) indica que la elevación de IL-1 β no depende exclusivamente de *Peptoniphilus*: otras fuentes de estímulo inflamatorio infección subclínica, estrés oxidativo, daño epitelial también aportan. Esta disociación parcial tiene una consecuencia práctica directa: combinar un marcador microbiológico con uno inmunológico podría aportar

dimensiones complementarias del riesgo que ninguno de los dos alcanza por separado.

La evolución temporal de los biomarcadores entre los periodos A y B también vale la pena comentarla. Mientras que IL-1 β mantuvo su capacidad predictiva en ambos periodos, *Peptoniphilus* solo lo hizo en el B. Este desfase podría reflejar la naturaleza dinámica de la respuesta inflamatoria durante el embarazo y la progresión temporal de los procesos fisiopatológicos que llevan a la insuficiencia cervical (Petrou et al., 2019). Que IL-1 β se haya mantenido como predictor en los dos periodos refuerza su relevancia como biomarcador potencial para la estratificación del riesgo. En cuanto al periodo C (30–34 semanas), los resultados conviene leerlos con cuidado: ninguna variable alcanzó significancia y los valores de AUC rondaron 0.50, prácticamente equivalentes al azar. Veo tres explicaciones posibles para este patrón. La que me parece más interesante desde el punto de vista biológico es que, para la semana 30, las pacientes que iban a requerir cerclaje ya lo habían recibido o ya habían presentado el desenlace adverso, con lo que la variable de resultado pierde variabilidad en esa ventana tardía. Otra posibilidad es que los cambios inflamatorios y disbióticos que preceden a la insuficiencia cervical sean fenómenos del segundo trimestre que se atenúan o se resuelven conforme avanza la gestación. Tampoco se puede descartar una explicación de orden metodológico: el menor tamaño muestral del periodo C que incluye solo a las pacientes que no habían parido antes de esa ventana reduce la potencia estadística para detectar diferencias reales. Sea cual sea el peso de cada una, el mensaje clínico coincide: la utilidad predictiva de estos biomarcadores se concentra entre las semanas 12 y 24, que es justo el intervalo en el que el cerclaje electivo sigue siendo una opción viable.

El análisis de correlaciones mediante el coeficiente de Spearman, justificado por la ausencia de normalidad que mostró la prueba de Shapiro-Wilk, dejó ver patrones llamativos. En el periodo A, la correlación prácticamente nula entre IL-1 β e IL-18 ($\rho = 0.02$, $p > 0.05$) indica que estos biomarcadores capturan aspectos relativamente independientes de la respuesta inmunológica, pese a pertenecer ambos a la familia de la IL-1. IL-1 β refleja la activación inflamatoria aguda mediada por el inflammasoma, mientras que IL-18 aunque también dependiente de caspasa-1 participa en la

polarización de respuestas Th1 y en la actividad de células NK, lo que apunta a que ambas citocinas contribuyen por vías parcialmente distintas al riesgo de insuficiencia cervical (Sykes et al., 2012).

Lo mismo ocurrió con *L. crispatus* e IL-18 fue prácticamente nula ($p = 0.02$, $p > 0.05$), lo que confirma que la abundancia de esta bacteria comensal y los niveles de IL-18 van por su cuenta. En suma, los tres predictores del periodo A miden cosas distintas y se solapan poco, lo que da pie a integrarlos en un modelo en lugar de quedarse con uno solo (Sykes et al., 2012).

La correlación negativa observada entre *Lactobacillus crispatus* y la citocina proinflamatoria IL-1 β ($p = -0.24$, no significativa) apoyan la idea de que la presencia de *Lactobacillus*, especialmente *L. crispatus*, se asocia con un ambiente vaginal menos inflamatorio. *L. crispatus* produce ácido láctico y otras sustancias antimicrobianas que mantienen un pH vaginal bajo y protegen frente a patógenos, generando un microambiente que tiende a suprimir la inflamación excesiva (Ravel et al., 2011).

Lo más llamativo del análisis es que IL-1 β e IL-18, pese a pertenecer a la misma familia y compartir parte de la maquinaria de activación dependiente de caspasa-1, no muestren una correlación apreciable en el microambiente cervical. Esto apunta a que factores locales específicos la composición microbiana, la integridad epitelial, la presencia de mediadores solubles modulan de forma diferencial la producción de cada citocina. Igual de llamativo resulta que *L. crispatus* presente un AUROC significativo para cerclaje pero no se correlacione con la inflamación local. Una explicación plausible es que *L. crispatus*, más allá de su papel antiinflamatorio, contribuye a la integridad estructural del cérvix por vías independientes: la producción sostenida de ácido D-láctico mantiene un pH que dificulta la activación de metaloproteinasas de matriz (MMP-8, MMP-9), y la exclusión competitiva de anaerobios evita la degradación enzimática directa del colágeno cervical (Ravel et al., 2011). En otras palabras, la asociación paradójica podría reflejar un mecanismo de protección cervical que opera en paralelo a la modulación inflamatoria y cuyo efecto se diluye cuando el daño estructural ya está en curso.

CONCLUSIONES

Los hallazgos de este estudio muestran que los biomarcadores inmunológicos (IL-1 β) y microbiológicos (*Peptoniphilus*) en el segundo trimestre del embarazo poseen capacidad predictiva para la necesidad de cerclaje cervical en pacientes con amenaza de parto prematuro. IL-1 β mostró capacidad predictiva consistente en los periodos A y B, mientras que *Peptoniphilus* mostró asociación significativa como predictor en el periodo B, lo que refleja la progresión temporal de los cambios microbiológicos durante la gestación. A IL-1 β se sumó IL-18 en el periodo A, y a *Peptoniphilus* se sumó *Dialister* spp. en el periodo B, de modo que el panel significativo quedó conformado por tres marcadores en cada ventana.

La ausencia de capacidad discriminativa en el periodo C refuerza la noción de que la ventana predictiva de estos biomarcadores se concentra en el segundo trimestre, etapa en la cual las intervenciones preventivas resultan más factibles.

Aunque *Lactobacillus crispatus* mostró una asociación paradójica con la necesidad de cerclaje en el periodo A, su falta de correlación significativa con la inflamación local sugiere que su papel protector podría estar mediado por mecanismos independientes de la supresión inflamatoria, o bien que su efecto se ve anulado en contextos de daño cervical preexistente.

La independencia entre el eje inmunológico (IL-1 β) y el microbiológico, que se ve en lo débil de sus correlaciones, deja claro que la insuficiencia cervical no obedece a un único mecanismo, sino a la convergencia de procesos inmunológicos y microbiológicos parcialmente autónomos. Hay un matiz que vale la pena señalar: dentro del eje microbiológico, *Dialister* spp. y *Peptoniphilus* spp. sí se correlacionaron fuerte entre sí ($p = 0.72$), de modo que aportan información en buena parte repetida y bastaría con incorporar una de las dos al modelo. De aquí sale una idea práctica: un modelo que combine IL-1 β , un marcador de la microbiota vaginal e información clínica (historia obstétrica, longitud cervical) podría discriminar mejor que cualquier marcador por separado. Los pasos siguientes serían validar estos biomarcadores de forma prospectiva en cohortes independientes, buscar puntos de corte útiles para la clínica y

evaluar intervenciones dirigidas como probióticos para restaurar la dominancia de *Lactobacillus* o terapias antiinflamatorias locales en pacientes estratificadas por su perfil de riesgo molecular.

Conviene, no obstante, interpretar estos hallazgos con cautela. La capacidad predictiva de los marcadores identificados fue estadísticamente significativa, pero de magnitud modesta (AUROC entre 0.61 y 0.63, dentro del rango de discriminación de 0.60 a 0.70), de modo que la significancia estadística no equivale por sí sola a utilidad clínica. IL-1 β y el marcador microbiológico aportan información complementaria, aunque no necesariamente independiente, por lo que su valor probablemente resida en integrarlos —junto con la historia obstétrica y la longitud cervical— en un modelo multivariable, más que en emplearlos de forma aislada. En consecuencia, la asociación observada en el segundo trimestre debe entenderse como una señal biológica prometedora y un punto de partida, no como evidencia suficiente para recomendar su uso clínico: antes de ello será necesario validarla de forma prospectiva en cohortes independientes, calibrar los modelos, definir puntos de corte y evaluar su impacto sobre las decisiones y los resultados clínicos.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguno de los autores de este trabajo de investigación tiene conflictos de interés por declarar.

REFERENCIAS

- Aagaard, K., Ma, J., Antony, K. M., Ganu, R., Petrosino, J., & Versalovic, J. (2014). The placenta harbors a unique microbiome. *Science Translational Medicine*, 6(237), 237ra65.
- Abdallah, W. (2021). Updates on laparoscopic cervical cerclage: Obstetric outcomes and surgical techniques. *Surgical Technology International*, 38, 249–258.
- Adeniran, A., Aboyegi, A., Ezeoke, O., Fawole, A., & Adesina, K. (2014). Pregnancy outcome in cervical incompetence: Comparison of outcome before and after intervention. *Tropical Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 31, 23–29.
- Alfirevic, Z., Stampalija, T., & Medley, N. (2017). Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6(6), CD008991.
- Banerjee, A., Koutikwar, P., Sciacca, M., Donadono, V., Tetteh, A., Casagrandi, D., et al. (2020). VP52.16: Modified Wurm transvaginal cerclage to prevent preterm birth. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 56(S1), 298.
- Benson, R. C., & Durfee, R. B. (1965). Transabdominal cervicouterine cerclage during pregnancy for the treatment of cervical incompetency. *Obstetrics & Gynecology*, 25, 145–155.
- Berghella, V. (2023). Cerclage use should be more evidence-based. *Obstetrics & Gynecology*, 141(1), 17–19.
- Burger, N. B., Brölmann, H. A., Einarsson, J. I., Langebrekke, A., & Huirne, J. A. F. (2011). Effectiveness of abdominal cerclage placed via laparotomy or laparoscopy: Systematic review. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 18(6), 696–704.
- Care, A., Nevitt, S. J., Medley, N., Donegan, S., Good, L., Hampson, L., et al. (2022). Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 376, e064547.
- Chan, D., Bennett, P. R., Lee, Y. S., Kundu, S., Teoh, T. G., Adan, M., et al. (2022). Microbial-driven preterm labour involves crosstalk between the innate and adaptive immune systems. *Nature Communications*, 13(1), 975.
- Chawanpaiboon, S., Vogel, J. P., Moller, A. B., Lumbiganon, P., Petzold, M., Hogan, D., et al. (2019). Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: A systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health*, 7(1), e37–e46.
- Clark, N. V., & Einarsson, J. I. (2020). Laparoscopic abdominal cerclage: A highly effective option for refractory cervical insufficiency. *Fertility and Sterility*, 113(4), 717–722.
- Conde-Agudelo, A., & Romero, R. (2014). Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 211(6), 583–595.
- Corbett, G. A., Windrim, C., Higgins, S., McAuliffe, F. M., Wilkinson, M., O'Brien, D., et al. (2021). Laparoscopic prepregnancy transabdominal cerclage: Operative and pregnancy outcomes for a novel technique. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 224(5), 519.e1–519.e7.
- Crump, C., Sundquist, J., Winkleby, M. A., & Sundquist, K. (2019). Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: National cohort study. *BMJ*, 365, l1346.
- Dahlin, S., Gunnerbeck, A., Wikström, A. K., Cnattingius, S., & Edstedt Bonamy, A. K. (2016). Maternal tobacco use and extremely premature birth: A population-based cohort study. *BJOG*, 123(12), 1938–1946.

- Davis, G., Berghella, V., Talucci, M., & Wapner, R. J. (2000). Patients with a prior failed transvaginal cerclage: A comparison of obstetric outcomes with either transabdominal or transvaginal cerclage. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 183(4), 836–839.
- Debiève, F., Joskin, A., Steenhaut, P., Bernard, P., & Hubinont, C. (2010). Transabdominal cerclage for cervical insufficiency in twins: Series of seven cases and literature review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 23(9), 1088–1093.
- Dobrokhotova, Y. E., Borovkova, E., Zaleskaya, S. A., Nagaitseva, E. A., & Raba, D. P. (2018). Diagnosis and management patients with cervical insufficiency. *Gynecology*, 20, 41–45.
- Ehsanipoor, R. M., Seligman, N. S., Saccone, G., Szymanski, L. M., Wissinger, C., Werner, E. F., et al. (2015). Physical examination-indicated cerclage: A systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*, 126(1), 125–135.
- Elovitz, M. A., Gajer, P., Riis, V., Brown, A. G., Humphrys, M. S., Holm, J. B., et al. (2019). Cervicovaginal microbiota and local immune response modulate the risk of spontaneous preterm delivery. *Nature Communications*, 10(1), 1305.
- Fettweis, J. M., Serrano, M. G., Brooks, J. P., Edwards, D. J., Girerd, P. H., Parikh, H. I., et al. (2019). The vaginal microbiome and preterm birth. *Nature Medicine*, 25(6), 1012–1021.
- Flenady, V., Reinebrant, H. E., Liley, H. G., Tambimuttu, E. G., & Papatsonis, D. N. M. (2014). Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6), CD004452.
- Haas, D. M., Caldwell, D. M., Kirkpatrick, P., McIntosh, J. J., & Welton, N. J. (2012). Tocolytic therapy for preterm delivery: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 345, e6226.
- He, D., & Zhao, D. (2022). Analysis of the timing of cervical cerclage treatment in pregnant women with cervical insufficiency and the effect on pregnancy outcome. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2022, 3573087.
- Honest, H., Bachmann, L. M., Sundaram, R., Gupta, J. K., Kleijnen, J., & Khan, K. S. (2004). The accuracy of risk scores in predicting preterm birth: A systematic review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 24(4), 343–359.
- Hosmer, D. W., & Lemeshow, S. (2000). *Applied logistic regression* (2nd ed.). John Wiley & Sons.
- Kim, C. J., Romero, R., Chaemsaitong, P., Chaiyasit, N., Yoon, B. H., & Kim, Y. M. (2015). Acute chorioamnionitis and funisitis: Definition, pathologic features, and clinical significance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(4, Suppl), S29–S52.
- Kindinger, L. M., Bennett, P. R., Lee, Y. S., Marchesi, J. R., Smith, A., Cacciatore, S., et al. (2017). The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome*, 5(1), 6.
- Kyrgiou, M., Athanasiou, A., Kalliala, I. E. J., Paraskeva, M., Mitra, A., Martin-Hirsch, P. P., et al. (2017). Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(11), CD012847.
- Lean, S. C., Derricott, H., Jones, R. L., & Heazell, A. E. P. (2017). Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 12(10), e0186287.
- Liao, J. B., Buhimschi, C. S., & Norwitz, E. R. (2005). Normal labor: Mechanism and duration. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 32(2), 145–164.
- Magee, L. A., Brown, M. A., Hall, D. R., Gupte, S., Hennessy, A., Karumanchi, S. A., et al. (2022). The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis

- & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension*, 27, 148–169.
- Marchand, G. J., Masoud, A. T., Galitsky, A., Sainz, K., Azadi, A., Ware, K., et al. (2022). Complications of laparoscopic and transabdominal cerclage in patients with cervical insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 29(3), 357–367.
- McIntyre, H. D., Catalano, P., Zhang, C., Desoye, G., Mathiesen, E. R., & Damm, P. (2019). Gestational diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 47.
- Menon, R., Richardson, L. S., & Lappas, M. (2019). Fetal membrane architecture, aging and inflammation in pregnancy and parturition. *Placenta*, 79, 40–45.
- Moons, K. G. M., Wolff, R. F., Riley, R. D., Whiting, P. F., Westwood, M., Collins, G. S., et al. (2019). PROBAST: A tool to assess risk of bias and applicability of prediction model studies: Explanation and elaboration. *Annals of Internal Medicine*, 170(1), W1–W33.
- Myrhaug, H. T., Brurberg, K. G., Hov, L., & Markestad, T. (2019). Survival and impairment of extremely premature infants: A meta-analysis. *Pediatrics*, 143(2), e20180933.
- Namouz, S., Porat, S., Okun, N., Windrim, R., & Farine, D. (2013). Emergency cerclage: Literature review. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 68(5), 379–388.
- Naqvi, M., & Barth, W. H., Jr. (2018). Emergency cerclage: Outcomes, patient selection, and operative considerations. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 61(2), 279–290.
- Odibo, A. O., Elkousy, M., Ural, S. H., & Macones, G. A. (2003). Prevention of preterm birth by cervical cerclage compared with expectant management: A systematic review. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 58(2), 130–136.
- Ohuma, E. O., Moller, A. B., Bradley, E., Chakwera, S., Hussain-Alkhateeb, L., Lewin, A., et al. (2023). National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: A systematic analysis. *The Lancet*, 402(10409), 1261–1271.
- Pan, M., Fang, J. N., Wang, X. X., Zhang, J., & Lin, Z. (2022). Predictors of cerclage failure in singleton pregnancies with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 156(2), 316–321.
- Petrou, S., Yiu, H. H., & Kwon, J. (2019). Economic consequences of preterm birth: A systematic review of the recent literature (2009–2017). *Archives of Disease in Childhood*, 104(5), 456–462.
- Quenby, S., Gallos, I. D., Dhillon-Smith, R. K., Podsek, M., Stephenson, M. D., Fisher, J., et al. (2021). Miscarriage matters: The epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *The Lancet*, 397(10285), 1658–1667.
- Rafael, T. J., Berghella, V., & Alfirevic, Z. (2014). Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9), CD009166.
- Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G. M., Koenig, S. S. K., McCulle, S. L., et al. (2011). Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(Suppl 1), 4680–4687.
- Riiskjaer, M., Petersen, O. B., Uldbjerg, N., Hvidman, L., Helmig, R. B., & Forman, A. (2012). Feasibility and clinical effects of laparoscopic abdominal cerclage: An observational study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 91(11), 1314–1318.
- Romero, R., Conde-Agudelo, A., Da Fonseca, E., O'Brien, J. M., Cetingoz, E., Creasy, G. W., et al. (2018). Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: A meta-analysis of individual patient data. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218(2), 161–180.

- Romero, R., Miranda, J., Chaemsaitong, P., Chaiworapongsa, T., Kusanovic, J. P., Dong, Z., et al. (2015). Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 28(16), 1394–1409.
- Shennan, A., & Jones, B. (2004). The cervix and prematurity: Aetiology, prediction and prevention. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 9(6), 471–479.
- Simcox, R., & Shennan, A. (2007). Cervical cerclage in the prevention of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 21(5), 831–842.
- Story, L., & Shennan, A. (2021). Cervical cerclage: An evolving evidence base. *BJOG*, 128(2), 225–234.
- Sweet, D. G., Carnielli, V. P., Greisen, G., Hallman, M., Klebermass-Schrehof, K., Ozek, E., et al. (2023). European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 update. *Neonatology*, 120(1), 3–23.
- Sykes, L., MacIntyre, D. A., Yap, X. J., Teoh, T. G., & Bennett, P. R. (2012). The Th1:Th2 dichotomy of pregnancy and preterm labour. *Mediators of Inflammation*, 2012, 967629.
- Twilhaar, E. S., Wade, R. M., de Kieviet, J. F., van Goudoever, J. B., van Elburg, R. M., & Oosterlaan, J. (2018). Cognitive outcomes of children born extremely or very preterm since the 1990s and associated risk factors: A meta-analysis and meta-regression. *JAMA Pediatrics*, 172(4), 361–367.
- Uchida, K., Ueno, H., Sumitani, H., Ueno, H., & Inoue, M. (2000). Modifications to the modified Shirodkar operation. *American Journal of Perinatology*, 17(8), 437–440.
- Vogel, J. P., Chawanpaiboon, S., Moller, A. B., Watananirun, K., Bonet, M., & Lumbiganon, P. (2018). The global epidemiology of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 52, 3–12.
- Waters, C., Pinho, G., Kim, S., Blaber, J., & Lian, X. (2021). The minimally invasive approach to abdominal cerclage: Indications, complications, and techniques for placement. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 31(4), 93–99.
- Wierzchowska-Opoka, M., Kimber-Trojnar, Ź., & Leszczyńska-Gorzelak, B. (2021). Emergency cervical cerclage. *Journal of Clinical Medicine*, 10(6), 1270.
- Wood, S. L., & Owen, J. (2016). Cerclage: Shirodkar, McDonald, and modifications. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 59(2), 302–310.
- Yüksel Şimşek, S., Şimşek, E., Doğan Durdağ, G., Alemdaroğlu, S., Baran, Ş. Y., & Kalaycı, H. (2018). Prevention of preterm delivery by cervical cerclage: A comparison of prophylactic and emergency procedures. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association*, 19(3), 139–144.

ANEXO 1

Glosario de Abreviaturas

PPT: Parto prematuro

sPTB: Parto prematuro espontáneo (spontaneous preterm birth)

PPROM: Rotura prematura de membranas preparto (preterm prelabor rupture of membranes)

MTL: Pérdida en medio trimestre (mid-trimester loss)

LLETZ: Exéresis de gran asa de la zona de transformación cervical (large loop excision of the transformation zone)

CVF: Fluido cervicovaginal (cervicovaginal fluid)

CST: Tipo de estado comunitario (Community State Type)

MBL: Lectina de unión a manosa (mannose-binding lectin)

IgM: Inmunoglobulina M

IgG: Inmunoglobulina G

C3b/iC3b: Fragmento del complemento C3b/iC3b

C5: Componente C5 del sistema del complemento

IL-8: Interleucina 8

IL-6: Interleucina 6

IL-1 β : Interleucina 1 beta

IL-2: Interleucina 2

FIV: Fertilización in vitro

GWAS: Estudio de asociación del genoma completo (Genome-Wide Association Study)

RNA-Seq: Secuenciación de ARN

ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

ASV: Variante de secuencia de amplicón (Amplicon Sequence Variant)

VALENCIA: Clasificador de centroides para microbioma vaginal

STIRRUPS: Base de datos para clasificación taxonómica de microbiota vaginal

AUROC: Área bajo la curva ROC (Area Under the Receiver Operating Characteristic curve)

ROC: Característica operativa del receptor (Receiver Operating Characteristic)

IC95%: Intervalo de confianza del 95%

NF- κ B: Factor nuclear kappa B

Th1: Linfocito T helper tipo 1

Th2: Linfocito T helper tipo 2

ANEXO 2

Glosario de Términos

Incompetencia cervical. Incapacidad del esfínter cervical interno para mantener el embarazo hasta el término, caracterizada por dilatación cervical indolora y progresiva sin contracciones uterinas significativas.

Preeclampsia. Trastorno hipertensivo del embarazo que se presenta después de las 20 semanas de gestación y se asocia con proteinuria y/o daño a órganos blanco.

Eclampsia. Complicación grave de la preeclampsia caracterizada por la aparición de convulsiones sin otra causa neurológica identificable.

Corioamnionitis. Inflamación e infección de las membranas fetales (corion y amnios) y del líquido amniótico, generalmente de origen bacteriano ascendente.

Enterocolitis necrotizante. Enfermedad inflamatoria intestinal grave que afecta principalmente a neonatos prematuros y se asocia con alta morbilidad.

Retinopatía del prematuro. Trastorno del desarrollo vascular de la retina que ocurre en recién nacidos prematuros, pudiendo causar discapacidad visual severa.

Displasia broncopulmonar. Enfermedad pulmonar crónica secundaria a inmadurez pulmonar y exposición prolongada a oxigenoterapia o ventilación mecánica en neonatos prematuros.

Disbiosis. Alteración en la composición y función normal de la microbiota asociada con estados patológicos, caracterizada por pérdida de microorganismos beneficiosos y proliferación de patobiontes.

Capacidad Predictiva. La capacidad predictiva se refiere a la habilidad de un modelo o marcador para discriminar entre individuos que desarrollarán un evento de interés y aquellos que no.

Opsonización. Proceso inmunológico mediante el cual los patógenos son marcados por anticuerpos o proteínas del complemento para facilitar su reconocimiento y fagocitosis.

Citocinas. Moléculas de señalización producidas por células del sistema inmune que regulan procesos inflamatorios, inmunitarios y hematopoyéticos.

Complemento. Sistema de proteínas plasmáticas del sistema inmune innato que participa en la opsonización, la inflamación y la lisis celular.

Metataxonómico. Enfoque analítico basado en la secuenciación del gen ARNr 16S para caracterizar la composición de comunidades microbianas sin necesidad de cultivo.

Diversidad alfa. Medida de la riqueza y diversidad de especies dentro de una comunidad microbiana específica.

Diversidad beta. Medida de la disimilitud en la composición de especies entre diferentes comunidades microbianas.

Cerclaje cervical. Procedimiento quirúrgico que consiste en la colocación de una sutura alrededor del cérvix para proporcionar soporte mecánico y prevenir su dilatación prematura.

Cerclaje electivo. Cerclaje realizado de manera profiláctica en pacientes con historia de incompetencia cervical, antes de que ocurran cambios cervicales significativos.

Cerclaje de urgencia. Cerclaje realizado como procedimiento de rescate cuando ya existe dilatación cervical evidente con riesgo de pérdida gestacional inminente.

Longitud cervical. Medida ultrasonográfica de la longitud del cérvix, utilizada como predictor de riesgo de parto prematuro.