



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



REVISIÓN DE CONJUNTO

Uso de indometacina y antibioterapia para el manejo de cérvix corto asintomático



P. Luque González^a, I.M. Fontán Atalaya^a y J.C. Mora Palma^{b,*}

^a Unidad de Gestión Clínica de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^b Unidad de Gestión Clínica de Ginecología y Obstetricia, Hospital de Alta Resolución de Écija, Écija, Sevilla, España

Recibido el 17 de mayo de 2022; aceptado el 2 de julio de 2022

Disponible en Internet el 18 de octubre de 2022

PALABRAS CLAVE

Cérvix corto;
Indometacina;
Parto pretérmino;
Prematuridad;
Antibióticos;
Sludge;
Líquido amniótico;
Amniocentesis

Resumen El cérvix corto es un factor de riesgo para el parto pretérmino con etiopatogenia variada y tratamiento aún por dilucidar. Se piensa que la indometacina y la antibioterapia podrían ser útiles en su manejo, lo que ayudaría a disminuir la morbilidad asociada al parto pretérmino. Dada la controversia existente se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos sobre su uso y beneficio. El uso de indometacina podría evitar los casos de parto pretérmino en edades gestacionales extremas según los últimos estudios, con una tasa de efectos secundarios baja. Mientras tanto, la antibioterapia sería beneficiosa al intervenir en la resolución de la infección o inflamación estéril intraamniótica y del *sludge*. Sin embargo, el tratamiento de cérvix corto persiste en revisión y discusión, al igual que el uso o no de la amniocentesis para el estudio del líquido amniótico en estos casos. El consenso en cuanto a su manejo está dificultado por la gran variedad de actuaciones que se realizan en la práctica basadas en la experiencia clínica. Esto impide el establecimiento de una serie de pautas concretas de asistencia.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Short cervix;
Indomethacin;
Preterm delivery;
Prematurity;
Antibiotics;
Amniotic fluid sludge;
Amniotic fluid;
Amniocentesis

Use of indomethacin and antibiotherapy for the management of asymptomatic short cervix

Abstract Short cervix is a risk factor for preterm delivery with varied aetiopathogenesis and its treatment is still to be specified. It is thought that indomethacin and antibiotherapy could be useful in its management, which would help reduce the morbidity and mortality associated with preterm delivery. Given the existing controversy, a literature search about its use and benefit was conducted in the main databases. The use of indomethacin could prevent cases of preterm birth at extreme gestational ages according to recent studies, with a low rate of

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josecarlosmorapalma@gmail.com (J.C. Mora Palma).

side effects. Meanwhile antibiotherapy would be beneficial in intervening in the resolution of infection or sterile intraamniotic inflammation and sludge. However, the treatment of short cervix remains under review and discussion, as does the use or otherwise of amniocentesis to study the amniotic fluid in these cases. Consensus on its management is hampered by the great variety of actions that are carried out in practice based on clinical experience. This prevents the establishment of a series of specific care guidelines.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El parto pretérmino es una de las principales causas mundiales de morbilidad perinatal, con una incidencia de 6,5-9% que puede alcanzar el 12,5% en centros de tercer nivel¹⁻³. El cérvix uterino corto es un factor de riesgo para el parto antes de las 37 semanas⁴. Se define como la longitud cervical ecográfica de 25 mm o menos en el segundo trimestre de la gestación (18-22 semanas) sin presencia de contracciones uterinas, de manera que cuanto más corta es la longitud, mayor es el riesgo de parto pretérmino espontáneo⁴⁻⁷. Se relaciona con el concepto de incompetencia cervical, definida como la dilatación cervical indolora o maduración cervical pretérmino debida a un defecto funcional o estructural en ausencia de contracciones uterinas^{8,9}. La etiopatogenia del cérvix corto es amplia y variada, entre la que encontramos factores relacionados también con la incompetencia cervical como el antecedente de cirugía cervical previa, defectos congénitos como la hipoplasia cervical debida a la exposición a dietilestilbestrol, síndromes genéticos como el de Ehlers-Danlos, variación de la microbiota vaginal y, sobre todo, la inflamación y/o infección intraamniótica diagnosticada por amniocentesis¹⁰⁻¹⁶. Se piensa que la infección intrauterina podría ser responsable hasta del 25-40% de los casos de parto pretérmino, siendo en su mayoría causada por vía ascendente desde un origen cervical. Los microorganismos más frecuentes son *Ureaplasma*, pero también pueden hallarse *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis* y *Streptococcus* del grupo B^{17,18}. La mayoría de las gestantes con cérvix corto presentan una inflamación intraamniótica estéril sin poder aislar como responsable un determinado microorganismo, pero con un aumento en el líquido amniótico de citocinas como MIP-1 α , MCP-1 e IL-6, y factores del complemento, sobre todo en casos de cérvix de 15 mm o menos^{10,19-24}. Un trabajo²⁵ publicado en 2020 estudió una cohorte de gestantes con cérvix corto e incompetencia cervical y llegó a la conclusión de que los niveles plasmáticos de IL-6, C3a y C5a pueden ser factores predictores no invasivos de parto pretérmino antes de las 32 semanas. Además, se ha demostrado la relación de cérvix corto con la presencia de agregados ecogénicos libres en la cavidad amniótica cerca del orificio cervical interior, lo que se conoce como *sludge*^{26,27}. Este hallazgo ecográfico detectado entre las semanas 15 y 24 se ha asociado a infecciones a largo plazo y corioamnionitis histológica, por lo que se considera asimismo un marcador de infección intraamniótica²⁶. El manejo del cérvix corto asintomático

está marcado por la controversia con gran variabilidad entre autores. Clásicamente se ha usado la progesterona, el pesario y el cerclaje, aunque se ha estudiado también el uso de indometacina^{17,28-31}. Dada la hipótesis de que el cérvix corto y el *sludge* se pueden relacionar con una infección intraamniótica, se piensa que la antibioterapia podría formar parte de su tratamiento y manejo¹⁷. Debido a la variedad de opiniones y la falta de unas pautas claras sobre el manejo del cérvix corto, añadido a la importancia y morbilidad del parto pretérmino, se plantea el objetivo de realizar una revisión bibliográfica acerca del efecto y posible beneficio de la indometacina y la antibioterapia.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la literatura disponible a través de las bases de datos PubMed, Scopus, MEDLINE y SciELO, para identificar artículos publicados en inglés o en español que incluyeran los términos «indometacin», «antibiotic» y «short cervix» y abordaran su eficacia y manejo. Se seleccionaron los artículos publicados entre enero de 2017 y marzo de 2022, con la finalidad de recoger la última evidencia sobre el tema; no obstante, la revisión incluye referencias más antiguas, dada la bibliografía escasa y que algunos artículos contienen reseñas de publicaciones anteriores a esta fecha. Se han excluido los artículos con escasa relevancia.

Resultados

Indometacina

La indometacina es un antiinflamatorio no esteroideo que actúa bloqueando la ciclooxigenasa^{32,33}. Presenta un efecto tocolítico e inhibidor de la acción de la metaloproteinasas del tejido cervical, por lo que puede considerarse como tratamiento del cérvix corto al disminuir la contractilidad uterina y la maduración cervical³⁴⁻³⁸. Como efectos secundarios se ha descrito clásicamente que hay que ser cauto con su administración, dado que atraviesa la barrera fetoplacentaria y puede ocasionar el cierre del ductus arterioso, originar hipertensión pulmonar fetal y disminuir el volumen de líquido amniótico, lo que a su vez puede ayudar a disminuir la presión uterina sobre el cérvix y prevenir el acortamiento cervical³⁹⁻⁴⁴. Sin embargo, un estudio⁴⁴ publicado en 2021

ha demostrado que el tratamiento de mantenimiento con indometacina iniciado antes de la semana 25 no aumenta las complicaciones fetales o neonatales. Se comparó una cohorte de 332 controles con 166 gestantes en tratamiento con indometacina tras el diagnóstico de cérvix corto con la pauta de dosis inicial de 100 mg, luego 50 mg cada 6 h durante 48 h y, por último, 25 mg cada 6 h de mantenimiento hasta las 32 semanas. Únicamente se describieron efectos secundarios en este grupo como oligoamnios o cierre del ductus arterioso, con tasas del 2,9 y 0,6%, respectivamente. Existe una bibliografía muy escasa sobre el uso de indometacina como tratamiento de cérvix corto. Se describen en la literatura algunos casos puntuales de su utilización como tratamiento, sobre todo en casos de incompetencia cervical. En 2021 Fontán Atalaya et al.⁴⁵ presentaron una serie de 11 casos de gestantes en los que se consiguió prolongar el embarazo entre 2,1 y 16 semanas realizando un tratamiento conservador con indometacina 50 mg vía oral cada 6 h de manera intermitente, con controles ecográficos de volumen de líquido amniótico y eco-doppler fetal. A esto se asoció antibioterapia intravenosa y oral y progesterona vaginal. Se ha demostrado que en gestantes asintomáticas con cérvix de menos de 25 mm entre las 14 y 27 semanas este tratamiento no evitó el parto pretérmino antes de las 35 semanas, pero sí antes de las 24 semanas. Berghella et al.³⁸ realizaron una revisión sistemática en la que compararon 99 gestantes en tratamiento con indometacina (dosis única de 100 mg vía rectal seguida de 50 mg cada 6 h vía oral durante 48-72 h) y 40 sin él. Reportaron unas tasas de parto pretérmino antes de las 35 semanas de 29,3 vs. 42,5%, respectivamente (riesgo relativo [RR] 0,69, intervalo de confianza al 95% [IC95%] 0,44-1,13), y antes de las 24 semanas de 1 vs. 7,5% (RR 0,14; IC95% 0,02-0,92). La incidencia de muerte perinatal fue similar en los 2 grupos (6 vs. 10%; RR 0,61; IC95% 0,19-1,95). Es frecuente realizar un ciclo de tratamiento tocolítico con indometacina al realizar un cerclaje obstétrico, aunque no hay evidencia suficiente para hacer una recomendación clara sobre su uso. Una revisión de la Cochrane⁴⁶ de 2020 analizó la combinación de realización de cerclaje junto con el uso de antibioterapia con cefazolina o clindamicina y tocolisis con indometacina vs. el uso solo de cerclaje. No se describió evidencia suficiente para recomendar estos tratamientos combinados o no tanto para prevenir el parto pretérmino antes de las 34 semanas en gestaciones únicas (RR 0,78; IC95% 0,44-1,4) como para disminuir el riesgo de morbilidad neonatal (RR 0,62; IC95% 0,31-1,24). En otro estudio⁴⁷ que incluyó 101 gestantes se obtuvieron unas tasas de únicamente un 39% de parto pretérmino en el grupo con indometacina vs. 34% en el grupo con solo cerclaje (RR 1,15; IC95% 0,69-1,93). Según el estudio de potencia *post hoc*, se habrían necesitado 190 pacientes para detectar una reducción del 50% en dicha tasa. Por tanto, el uso de indometacina podría ser beneficioso sobre todo para evitar casos de prematuridad extrema y aunque sus efectos secundarios son infrecuentes, su uso debe ser racional y controlado.

Antibioterapia

Estudios recientes apoyan el uso de antibioterapia en casos de infección o inflamación amniótica⁴⁸. Aunque la mayoría de estos incluyen gestantes con diagnóstico de

incompetencia cervical, parece extrapolable a aquellas con cérvix corto, dada la etiología en común. Una revisión Cochrane⁴⁹ de 2013 que evaluó los efectos de los antibióticos profilácticos administrados a mujeres con trabajo de parto pretérmino sin rotura prematura de membranas concluyó que no había un beneficio demostrable de su uso profiláctico. Sin embargo, en 2019 un estudio de Yoon et al.⁵⁰ informó que la antibioterapia era efectiva como tratamiento de la infección o inflamación intraamniótica en gestaciones únicas con trabajo de parto pretérmino y bolsa amniótica íntegra, entendiendo dicho éxito como resolución de la infección o inflamación tras una amniocentesis de control o como parto a una edad gestacional a término. La tasa general de éxito entre las 50 gestantes que recibieron antibioterapia fue del 32%. Se usó una pauta de duración variable con ceftriaxona 1 g intravenoso diario, metronidazol 500 mg intravenoso cada 8 h y claritromicina 500 mg oral cada 12 h. Otro estudio⁵¹ reciente defiende el uso de antibioterapia para el manejo de incompetencia cervical en casos de infección o inflamación intraamniótica. En el 75% de 22 pacientes con este diagnóstico se resolvió el proceso tras realizar tratamiento antibiótico con la misma pauta que el anterior estudio descrito, lo que se asoció a un beneficio en aproximadamente el 60% de los casos. El régimen de antibioterapia puede variar según el área sanitaria del centro hospitalario y la experiencia de cada profesional. En esos estudios se optó por la pauta descrita por el mayor paso transplacentario de dichos antibióticos y la eficacia frente a especies de *Ureaplasma* (el microorganismo más frecuente) y bacterias anaerobias. Antibióticos usados en otros estudios, como la azitromicina y la eritromicina, tienen peor paso (solo el 3 y el 2,6%, respectivamente) y son menos eficaces contra dichas especies bacterianas⁵²⁻⁵⁶. Sin embargo, otros autores consideran el uso de pautas de antibioterapia combinada con ampicilina 1 g intravenoso cada 6 h, gentamicina 80 mg intravenoso cada 8 h durante 7 días asociado a azitromicina 1 g oral en dosis única⁵⁷; o pautas de antibioterapia únicamente por vía intravenosa como clindamicina 600 mg cada 8 h y cefalotina 1 g cada 6 h⁵⁸. En 2021 Yeo et al.⁴⁸ reportaron un caso de incompetencia cervical con inflamación amniótica estéril y *sludge* diagnosticada a las 22 semanas de gestación. Tras el tratamiento durante 11 días con la antibioterapia descrita por Yoon et al.⁵⁰ se resolvieron estos hallazgos, encontrando en posteriores controles un cérvix largo competente sin *sludge* y finalizando la gestación a las 36 semanas mediante cesárea electiva. En cuanto al *sludge*, varios autores han demostrado que el tratamiento antibiótico oral con moxifloxacino y azitromicina no influye ni en su resolución ni en la reducción del parto pretérmino⁵⁹, a diferencia de la antibioterapia intravenosa. Pustotina²⁶ estudió 29 gestantes con *sludge* entre las 15-24 semanas con o sin cérvix corto en las que se instauró tratamiento antibiótico (intravenoso, oral o vaginal). Se usaron pautas de antibioterapia con clindamicina 100 mg vía vaginal, amoxicilina/ácido clavulánico 1 g vía oral y cefoperazona/sulbactam 2 g intravenoso. Las gestantes con tratamiento intravenoso tuvieron tasas menores de parto pretérmino, endometritis posparto y sepsis neonatal, describiendo un periodo mayor hasta el parto ($18,1 \pm 5,8$ vs. $11,8 \pm 7,5$ semanas, $p=0,0416$) en comparación con las que recibieron terapia oral o vaginal. En cuanto a la presencia de *sludge*, su permanencia estuvo relacionada con el tipo de antibioterapia. Tras 2 semanas desapareció en

las pacientes que habían recibido tratamiento intravenoso y permaneció sin cambios en las que recibieron terapia oral o vaginal. Estas últimas vías terapéuticas se asociaron a un mayor riesgo de parto pretérmino antes de las 28 semanas de gestación (RR 23,5; IC95% 2,68-206,36). En mujeres con cérvix corto asintomático y *sludge* la mediana de la edad gestacional en el momento del parto fue significativamente menor ($36 \pm 2,6$ vs. $39,1 \pm 0,4$ semanas, $p=0,0011$), con un riesgo mayor de parto prematuro antes de las 37 semanas (RR 11,33; IC95% 1,44-89,19) que en los casos de cérvix corto sin *sludge*. De esta manera, la antibioterapia (principalmente intravenosa) se considera que se relaciona con la resolución de la infección o inflamación estéril intraamniótica y del *sludge*, por lo que juega un papel importante en el tratamiento etiológico y pronóstico del cérvix corto.

Amniocentesis

Dada la asociación entre cérvix corto, inflamación y/o infección intraamniótica y *sludge*, la realización de una técnica invasiva como la amniocentesis podría dar más información. Aunque la presencia del signo ecográfico *sludge* es un marcador de infección intraamniótica²⁶, el diagnóstico de certeza de infección o inflamación intraamniótica subclínica requiere de la realización de una amniocentesis y del estudio del líquido amniótico⁶⁰. El diagnóstico de infección intraamniótica subclínica se establece al obtener en la muestra de líquido amniótico un cultivo positivo o una tinción de Gram para microorganismos aerobios, anaerobios y micoplasmas, asociado a unos niveles bajos de glucosa (menor de 5 mg/dl)^{61,62}. En cambio, la muestra en los casos de inflamación intraamniótica es estéril con valores en líquido amniótico de IL-6 de más de 2,6 ng/ml o un recuento de al menos 50 leucocitos por campo⁶³⁻⁶⁵. Un trabajo de Kusanovic et al.⁶⁶ intentó describir las características del *sludge* en 25 pacientes con trabajo de parto inminente entre las 18 y 41 semanas. Se realizó un estudio con tinción de Gram y cultivo del líquido amniótico obtenido mediante amniotomía ecoguiada con aguja por vía transvaginal. Se concluyó que las características del *sludge* varían en función de la edad gestacional. En las 13 gestaciones pretérmino estudiadas la presencia de *sludge* se relacionó con un proceso inflamatorio, presentando una apariencia purulenta y signos de corioamnionitis histológica en todas estas gestaciones y el aislamiento de algún microorganismo en 10 (principalmente *Ureaplasma urealyticum* [46%]). Estos hallazgos no se encontraron en las gestaciones con trabajo de parto iniciado a término, en las que el *sludge* parecía corresponderse con vértex caseosa (10 de las 12 gestaciones) y representar un proceso madurativo sin signos de corioamnionitis ni funisitis histológica. La amniocentesis suele realizarse para descartar infección o inflamación intraamniótica en caso de plantear el cerclaje cervical como tratamiento de la incompetencia cervical⁶⁷⁻⁶⁹. Incluso se podrían realizar amniocentesis en varias ocasiones como control del tratamiento antibiótico, tal y como se ha mencionado en el anterior apartado^{50,51}. Sin embargo, si se instaura un tratamiento conservador con indometacina y/o antibioterapia cabría plantear el dilema de realizar dicha técnica invasiva o no, dado que a pesar del diagnóstico al que se llegue y la opción de una antibioterapia más dirigida, la finalización

electiva de la gestación únicamente vendría determinada por el desarrollo de una corioamnionitis clínica y el riesgo de pérdida de bienestar fetal. La última evidencia científica parece defender la realización de una amniocentesis, al menos al inicio del tratamiento, para valorar la presencia de microorganismos o la inflamación de la cavidad amniótica, principalmente ante el hallazgo ecográfico de *sludge*^{48,70,71}.

Conclusiones

El tratamiento de cérvix corto está en continuo estudio y revisión, sin llegar a definir unas pautas claras de asistencia. La gran variedad de métodos de práctica clínica fundamentados en la experiencia dificultan el desarrollo de unas medidas concretas que permitan tanto un manejo imparcial y protocolizado como su investigación. Resulta fundamental indagar más en estos tratamientos que pueden suponer una disminución del parto pretérmino y su morbilidad asociada junto con los habitualmente conocidos y usados (progesterona, pesario y cerclaje).

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: An updated systematic analysis. *Lancet*. 2015;385:430-40.
2. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: A systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7:e37-46.
3. Instituto Nacional de Estadística. Estadística de nacimientos. Movimiento natural de la población. Semestre enero 2019. [consultado 15 Enero 2022]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177007&menu=resultados&secc=1254736195442&idp=1254735573002.
4. Moroz LA, Brock CO, Govindappagari S, Johnson DL, Leopold BH, Gyamfi-Bannerman C. Association between change in cervical

- length and spontaneous preterm birth in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216:159.e1–7.
5. Melamed N, Pittini A, Hirsch L, Yogev Y, Korzeniewski SJ, Romero R, et al. Do serial measurements of cervical length improve the prediction of preterm birth in asymptomatic women with twin gestations? *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:616.e1–14.
 6. Puras H, Kalinka J, Debski R. Short cervix in twin pregnancies: Current state of knowledge and the proposed scheme of treatment. *Ginek Pol.* 2017;88:626–32, <http://dx.doi.org/10.5603/GP.a2017.0112>.
 7. Liu CZ, Ho N, Nguyen AD, Lehner C, Sekar R, Amoako AA. The risk of preterm delivery and pregnancy outcomes in women with asymptomatic short cervix: A retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34:1747–53, <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1647163>.
 8. Thakur M, Mahajan K. Cervical incompetence. En: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
 9. Wang HL, Yang Z, Shen Y, Wang QL. [Clinical outcome of therapeutic cervical cerclage in short cervix syndrome] Chinese. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2018;53:43–6.
 10. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Gotsch F, Dong Z, et al. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: Prevalence and clinical significance. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28:1343–59, <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2014.954243>.
 11. Goldberg JM, Falcone T. Effect of diethylstilbestrol on reproductive function. *Fertil Steril.* 1999;72:1–7.
 12. Ploekinger B, Ulm MR, Chalubinski K. Ehlers-Danlos syndrome type II in pregnancy. *Am J Perinatol.* 1997;14:99–101.
 13. Witkin SS, Moron AF, Ridenhour BJ, Minis E, Hatanaka A, Sarmiento SGP, et al. Vaginal biomarkers that predict cervical length and dominant bacteria in the vaginal microbiomes of pregnant women. *mBio.* 2019;10:e02242–19.
 14. Gerson KD, McCarthy C, Elovitz MA, Ravel J, Sammel MD, Burris HH. Cervicovaginal microbial communities deficient in *Lactobacillus* species are associated with second trimester short cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222:491.e1–8.
 15. Tarca AL, Fitzgerald W, Chaemsaitong P, Xu Z, Hassan SS, Grivel JC, et al. The cytokine network in women with an asymptomatic short cervix and the risk of preterm delivery. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78:e12686.
 16. Kiefer DG, Keeler SM, Rust O, Chow SS, Craig ME, Peltier MR, et al. Amniotic fluid inflammatory score is associated with pregnancy outcome in patients with mid trimester short cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:68.e1–6.
 17. Petit E, Abergel A, Dedet B, Subtil D. The role of infection in preterm birth. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2012;41:14–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2011.10.004>.
 18. Eleje GU, Ukah CO, Onyiorarah IV, Ezugwu EC, Ugwu EO, Ohayi SR, et al. Diagnostic value of Chorioquick for detecting chorioamnionitis in women with premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149:98–105, <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13095>.
 19. Theis KR, Romero R, Motomura K, Galaz J, Winters AD, Pacora P, et al. Microbial burden and inflammasome activation in amniotic fluid of patients with preterm prelabor rupture of membranes. *J Perinat Med.* 2020;48:115–31.
 20. Peiris HN, Romero R, Vaswani K, Reed S, Gomez-Lopez N, Tarca AL, et al. Preterm labor is characterized by a high abundance of amniotic fluid prostaglandins in patients with intra-amniotic infection or sterile intra-amniotic inflammation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34:4009–24.
 21. Musilova I, Kolackova M, Andryc C, Drahosova M, Baranova I, Chmelarova M, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase and intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34:736–46.
 22. Kim YM, Park KH, Park H, Yoo HN, Kook SY, Jeon SJ. Complement C3a, but not C5a, levels in amniotic fluid are associated with intra-amniotic infection and/or inflammation and preterm delivery in women with cervical insufficiency or an asymptomatic short cervix (≤ 25 mm). *J Korean Med Sci.* 2018;33:e220.
 23. Son GH, You YA, Kwon EJ, Lee KY, Kim YJ. Comparative analysis of midtrimester amniotic fluid cytokine levels to predict spontaneous very pre-term birth in patients with cervical insufficiency. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75:155–61.
 24. Galaz J, Romero R, Xu Y, Miller D, Levenson D, Para R, et al. Cellular immune responses in amniotic fluid of women with a sonographic short cervix. *J Perinat Med.* 2020;48:665–76, <http://dx.doi.org/10.1515/jpm-2020-0037>.
 25. Park H, Hong S, Yoo HN, Kim YM, Lee SJ, Park KH. The identification of immune-related plasma proteins associated with spontaneous preterm delivery and intra-amniotic infection in women with premature cervical dilation or an asymptomatic short cervix. *J Korean Med Sci.* 2020;35:e26, <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e26>.
 26. Pustotina O. Effects of antibiotic therapy in women with the amniotic fluid “sludge” at 15–24 weeks of gestation on pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33:3016–27, <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1567706>.
 27. Cuff RD, Carter E, Taam R, Bruner E, Patwardhan S, Newman RB, et al. Effect of antibiotic treatment of amniotic fluid sludge. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2:100073, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2019.100073>.
 28. Romero R, Yeo L, Miranda J, Hassan SS, Conde-Agudelo A, Chaiworapongsa T. A blueprint for the prevention of preterm birth: Vaginal progesterone in women with a short cervix. *J Perinat Med.* 2013;41:27–44.
 29. Vintzileos AM, Visser GHA. Interventions for women with mid-trimester short cervix: Which ones work? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:295–300, <http://dx.doi.org/10.1002/uog.17357>.
 30. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O’Brien JM, Cetinogoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: A meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218:161–80.
 31. Berghella V, Rust OA, Althuisius SM. Short cervix on ultrasound: Does indomethacin prevent preterm birth? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:809–13.
 32. Kordić-Bojinović J, Orešćanin-Dušić Z, Slavić M, Radojičić R, Spasić M, Milovanović SR, et al. Effect of indometacin pretreatment on protamine sulfate-mediated relaxation of the isolated rat uterus: The role of the antioxidative defense system. *Pharmacol Rep.* 2011;63:1019–28.
 33. Landen CN Jr, Zhang P, Young RC. Differing mechanisms of inhibition of calcium increases in human uterine myocytes by indomethacin and nimesulide. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:1100–3.
 34. Kurki T, Eronen M, Lumme R, Ylikorkala O. A randomized double-dummy comparison between indomethacin and nylidrin in threatened preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1991;78:1093–7.
 35. Eronen M, Pesonen E, Kurki T, Teramo K, Ylikorkala O, Hallman M. Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia after antenatal administration of indomethacin to prevent preterm labor. *J Pediatr.* 1994;124 5 Pt 1:782–8.
 36. Woessner JF Jr. The family of matrix metalloproteinases. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;732:11–2.
 37. Bry K, Hallman M. Synergistic stimulation of amnion cell prostaglandin E2 synthesis by interleukin-1, tumor necrosis factor

- and products from activated human granulocytes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1991;44:241–5.
38. Berghella V, Rust OA, Althuisius SM. Short cervix on ultrasound: Does indomethacin prevent preterm birth? *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:809–13.
39. Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: A systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212:505.e1–13.
40. Lange LR, Harman CR, Ash KM, Manning FA, Menticoglu S. Twin with hydramnios: Treating premature labor at source. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160:552–7.
41. Abhyankar S, Salvi VS. Indomethacin therapy in hydramnios. *J Postgrad Med*. 2000;46:176–8.
42. King J, Flanady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD001992.
43. Loftin CD, Trivedi DB, Langenbach R. Cyclooxygenase-1-selective inhibition prolongs gestation in mice without adverse effects on the ductus arteriosus. *J Clin Invest*. 2002;110:549–57.
44. Turan OM, Driscoll C, Cetinkaya-Demir B, Gabbay-Benziv R, Turan S, Kopelman JN, et al. Prolonged early antenatal indomethacin exposure is safe for fetus and neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34:167–76, <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1599351>.
45. Fontán Atalaya IM, Caruso A, Perea Cruz A, Fernández Torres B. Painless cervical dilation with “hourglass membranes”: Conservative management. *Minerva Obstet Gynecol*. 2021;73:638–45, <http://dx.doi.org/10.23736/S2724-606X.21.04703-5>.
46. Eleje GU, Eke AC, Ikechebelu JI, Ezebialu IU, Okam PC, Ilika CP. Cervical stitch (cerclage) in combination with other treatments for preventing spontaneous preterm birth in singleton pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9:CD012871, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012871.pub2>.
47. Visintine J, Airolidi J, Berghella V. Indomethacin administration at the time of ultrasound-indicated cerclage: Is there an association with a reduction in spontaneous preterm birth? *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:643.e1–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2007.11.052>.
48. Yeo L, Romero R, Chaiworapongsa T, Para R, Johnson J, Kmak D, et al. Resolution of acute cervical insufficiency after antibiotics in a case with amniotic fluid sludge. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;1–11, <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2021.1881477>. En prensa.
49. Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD000246, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000246.pub2>.
50. Yoon BH, Romero R, Park JY, Oh KJ, Lee JH, Conde-Agudelo A, et al. Antibiotic administration can eradicate intra-amniotic infection or intra-amniotic inflammation in a subset of patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221:142.e1–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.018>.
51. Oh KJ, Romero R, Park JY, Lee JH, Conde-Agudelo A, Hong JS, et al. Evidence that antibiotic administration is effective in the treatment of a subset of patients with intra-amniotic infection/inflammation presenting with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221:140.e1–18, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.017>.
52. Witt A, Sommer EM, Cichna M, Postlbauer K, Widhalm A, Gregor H, et al. Placental passage of clarithromycin surpasses other macrolide antibiotics. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:816–9, <http://dx.doi.org/10.1067/mob.2003.171>.
53. Kafetzis DA, Brater DC, Fanourgakis JE, Voyatzis J, Georgakopoulos P. Ceftriaxone distribution between maternal blood and fetal blood and tissues at parturition and between blood and milk postpartum. *Antimicrob Agents Chemother*. 1983;23:870–3, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.23.6.870>.
54. Gauthier DW, Meyer WJ. Comparison of gram stain, leukocyte esterase activity, and amniotic fluid glucose concentration in predicting amniotic fluid culture results in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167 4 Pt 1:1092–5, [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(12\)80044-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(12)80044-5).
55. DiGiulio DB, Romero R, Kusanovic JP, Gómez R, Kim CJ, Seok KS, et al. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol*. 2010;64:38–57, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00830.x>.
56. Lamb HM, Ormrod D, Scott LJ, Figgitt DP. Ceftriaxone: An update of its use in the management of community-acquired and nosocomial infections. *Drugs*. 2002;62:1041–89, <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200262070-00005>.
57. Fontán Atalaya I, Tato Varela S, Perea Cruz A, Fernández Torres B, Dueñas Díez J. Insuficiencia cervical y prolapsos de bolsa amniótica «en reloj de arena» en gestante pretérmino. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2019;45.
58. Araujo Júnior E, Martins Santana EF, Machado Nardozza LM, Fernandes Moron A. Association of progesterone, pessary, and antibiotic for treating pregnant woman with short cervix syndrome: Importance of magnetic resonance imaging in the assessment of pessary position. *J Clin Imaging Sci*. 2013;3:27, <http://dx.doi.org/10.4103/2156-7514.114802>.
59. Cuff RD, Carter E, Taam R, Bruner E, Patwardhan S, Newman RB, et al. Effect of antibiotic treatment of amniotic fluid sludge. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2:100073, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2019.100073>.
60. Musilova I, Bestvina T, Stranik J, Stepan M, Jacobsson B, Kacerovsky M. Transabdominal amniocentesis is a feasible and safe procedure in preterm prelabor rupture of membranes. *Fetal Diagn Ther*. 2017;42:257–61, <http://dx.doi.org/10.1159/000457951>.
61. Peng CC, Chang JH, Lin HY, Cheng PJ, Su BH. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. *Pediatr Neonatol*. 2018;59:231–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.09.001>.
62. Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gómez R, Diamons MP, Kenney JS, et al. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:805–16, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90009-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(93)90009-8).
63. Kacerovsky M, Musilova I, Hornychova H, Kutova R, Pliskova L, Kostal M, et al. Bedside assessment of amniotic fluid interleukin-6 in preterm prelabor rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211:385.e1–4385.e, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.03.069>.
64. Jung EY, Park KH, Lee SY, Ryu A, Oh KJ. Non-invasive prediction of intra-amniotic infection and/or inflammation in patients with cervical insufficiency or an asymptomatic short cervix (≤ 15 mm). *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292:579–87, <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-015-3684-3>.
65. Musilova I, Andrys C, Holeckova M, Kolarova V, Pliskova L, Drahošova M, et al. Interleukin-6 measured using the automated electrochemiluminescence immunoassay method for the identification of intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33:1919–26, <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2018.1533947>.
66. Kusanovic JP, Jung E, Romero R, Green PM, Nhan-Chang CL, Vaisbuch E, et al. Characterization of amniotic fluid sludge in preterm and term gestations. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;1–10, <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2022.2053102>. En prensa.

67. Aguin E, Aguin T, Cordoba M, Aguin V, Roberts R, Albayrak S, et al. Amniotic fluid inflammation with negative culture and outcome after cervical cerclage. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:1990–4, <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2012.667177>.
68. Diago Almela VJ, Martínez-Varea A, Perales-Puchalt A, Alonso-Díaz R, Perales A. Good prognosis of cerclage in cases of cervical insufficiency when intraamniotic inflammation/infection is ruled out. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28:1563–8, <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2014.960836>.
69. Mönckeberg M, Valdés R, Kusanovic JP, Schepeler M, Nien JK, Pertossi E, et al. Patients with acute cervical insufficiency without intra-amniotic infection/inflammation treated with cerclage have a good prognosis. *J Perinat Med.* 2019;47:500–9, <http://dx.doi.org/10.1515/jpm-2018-0388>.
70. Oh KJ, Lee SE, Jung H, Kim G, Romero R, Yoon BH. Detection of ureaplasmas by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with cervical insufficiency. *J Perinat Med.* 2010;38:261–8, <http://dx.doi.org/10.1515/jpm.2010.040>.
71. Kusanovic JP, Romero RM, Martinovic C, Silva K, Erez O, Maymon E, et al. Transabdominal collection of amniotic fluid “sludge” and identification of *Candida albicans* intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31:1279–84, <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1315095>.