

Aspectos actuales de la microbiota y su relación con el embarazo

 Israelys Núñez,¹  Oscar Enrique Uzcátegui Montero,¹  Carolina Sandó Mistage,²
 Angela Terrizzi,²  Ana Milano,³  Bahilda Martínez.³

RESUMEN

La microbiota juega un papel fundamental en la homeostasis del cuerpo humano. Se cree que, durante la gestación, la estabilidad de estos nichos biológicos evita el desarrollo de procesos mórbidos asociados al embarazo, incluso tienen repercusión sobre la fertilidad, por lo que se realiza una revisión de la literatura para conocer los aspectos actuales relacionados con el microbiota y el embarazo, y los resultados adversos que podrían ocurrir a partir de una disbiosis. Los términos usados para la búsqueda indexada en la red fueron los siguientes: microbiota y embarazo, microbiota genital, microbiota vaginal, microbiota del endometrio, microbiota y trastornos hipertensivos del embarazo, microbiota y amenaza de parto pretérmino, microbiota y rotura prematura de membranas, microbiota placentaria, microbiota y obesidad, quedando una muestra conformada por 26 artículos de revisión y 2 ensayos clínicos básicos, relacionados con los primeros estudios de la microbiota genital femenina desde 2010 hasta 2024.

Palabras clave: Microbiota, Embarazo, Nicho biológico, Disbiosis, Homeostasis, Microbiota vaginal, Placenta, Endometrio, Microbiota materna.

Current Aspects of the Microbiota and its Relationship with Pregnancy

SUMMARY

The microbiota plays a fundamental role in the homeostasis of the human body. It is believed that, during pregnancy, the stability of these biological niches prevents the development of morbid processes associated with pregnancy. These have an impact on fertility. A review of the literature is carried out to know the current aspects related to the microbiota and pregnancy, and the adverse outcomes that could occur from dysbiosis. The terms used for the indexed search on the web were the following: microbiota and pregnancy, genital microbiota, vaginal microbiota, endometrial microbiota, microbiota and hypertensive disorders of pregnancy, microbiota and threat of preterm delivery, microbiota and premature rupture of membranes, placental microbiota, microbiota and obesity. The sample consisted of 26 review articles and 2 basic clinical trials, related to the first studies of the female genital microbiota from 2010 to 2024.

Keywords: Microbiota, Pregnancy, Biological Niche, Dysbiosis, Homeostasis, Vaginal Microbiota, Placenta, Endometrium, Maternal Microbiota.

INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano alberga en la superficie de órganos y sistemas (vías respiratorias, cavidad oral, piel, tracto gastrointestinal, tracto genitourinario) colonias de microorganismos específicos integradas

por bacterias, hongos, virus, arqueas y parásitos, los cuales conforman un nicho biológico y trabajan en conjunto para mantener la homeostasis en cada uno de ellos, siendo estos específicos para cada sistema, nicho conocido como microbiota (1). Cada una de las colonias tiene funciones específicas en dependencia de su ubicación, tal es el caso de aquellas con funciones saprófitas que colonizan el intestino, por ejemplo, e intervienen activamente en el proceso de absorción de nutrientes, otras cumplen funciones inmunomoduladoras, inclusive resultan útiles en la defensa contra gérmenes patógenos que intenten ocupar el huésped, desarrollando así una relación simbiote entre el huésped y el hospedero (2).

Instituto Autónomo Hospital Universitario de Caracas, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Unidad de Perinatología. ¹Especialista en Obstetricia y Ginecología. Residente de primer año de Perinatología. ²Especialista en Obstetricia y Ginecología. Residente de segundo año de Perinatología. ³Especialista en Obstetricia Ginecología y Perinatología. Correo para correspondencia: bahilda@gmail.com

Forma de citar este artículo: Núñez I, Uzcátegui OE, Sandó C, Terrizzi A, Milano A, Martínez B. Aspectos actuales de la microbiota y su relación con el embarazo. Rev Obstet Ginecol Venez. 2024;84(4):450 – 458. DOI: 10.51288/00840414

Durante el embarazo, la estabilidad de estas comunidades en el organismo de la madre resulta de gran importancia, tomando en cuenta que su alteración podría desencadenar procesos mórbidos de la gestación que terminen en complicaciones graves. Aquellos agentes que colonizan la vagina garantizan un pH adecuado para evitar la colonización de patógenos, y cuando se ve alterado pueden desencadenar abortos y parto pretérmino (3), los microorganismos que colonizan la cavidad endometrial son los primeros en ponerse en contacto con el saco gestacional, los cuales durante mucho tiempo habían sido ignorados ante la creencia de que esta era una cavidad estéril, sin embargo, estudios demuestran que cambios en su composición pueden disminuir hasta en un 40 % la posibilidad de lograr un embarazo (4).

A lo largo de esta revisión se desarrollarán los aspectos conocidos hasta la actualidad con relación a la microbiota y el embarazo, así como lo concerniente a lo que la disbiosis de estos microorganismos puede desencadenar tal como procesos mórbidos.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda exhaustiva en la literatura haciendo uso de las principales plataformas relacionadas con ciencias de la salud como fueron PubMed, Sleiver y SciELO, en vista del creciente número de publicaciones y actualizaciones con relación a la microbiota que hay a nivel mundial, la búsqueda se limitó desde 2010 hasta la fecha en la que se realizó esta investigación año 2024. Se seleccionaron estudios en idioma inglés y español relacionados con microbiota del tracto genitourinario femenino y la relación que existe entre el microbioma y el embarazo, su rol inmunológico, así como su asociación con otras patologías mórbidas de la gestación. Se incluyeron metaanálisis, artículos de revisión de la literatura, ensayos aleatorizados y fueron tomados con prioridad

para su revisión.

Los términos usados para la búsqueda indexada en la red fueron los siguientes: microbiota y embarazo, microbiota genital, microbiota vaginal, microbiota del endometrio, microbiota y trastornos hipertensivos del embarazo, microbiota y amenaza de parto pretérmino, microbiota y rotura prematura de membranas, microbiota placentaria, microbiota y obesidad, quedando una muestra conformada por 26 artículos de revisión, 2 ensayos clínicos básicos, todos relacionados con los primeros estudios de la microbiota genital femenina desde el año 2010 hasta el 2024.

MICROBIOTA VAGINAL

La vagina es una estructura fibromuscular constituida por un epitelio estratificado plano no queratinizado que carece de glándulas, con flujo de sangre bajo pero con un metabolismo activo tomando en cuenta la proliferación celular desde la membrana basal, maduración y descamación de las células que lo conforman, por lo que, ante la alta demanda de adenosín trifosfato (ATP), las células epiteliales deben tomar glucógeno que se convertirá en glucosa, piruvato y finalmente en ácido láctico que, junto con la descamación de las células superficiales, es liberado al lumen de la vagina para propiciar un ambiente con pH predominantemente bajo (5). No obstante, el metabolismo celular no es la única fuente de ácido láctico, y es aquí donde el microbioma juega un papel elemental en la salud de la vagina; los *Lactobacilos spp* son un grupo de bacterias gram positivas, predominantes en esta cavidad, que son capaces de catabolizar el glucógeno que se encuentra disponible en el lumen, obteniendo como producto final al ácido láctico, lo que propicia un pH estable de aproximadamente $4,0 \pm 0,5$ (5), esto, hoy en día, ha sido asociado como un factor protector al obstaculizar la colonización de otros microorganismos patógenos (6).

En la actualidad, haciendo uso de pruebas moleculares específicas con secuenciación de ADN, se ha podido estudiar a fondo el microambiente vaginal, y se ha identificado que no todas las mujeres en edad reproductiva están colonizadas por los mismos microorganismos, y que no todas están predominantemente colonizadas por lactobacilos, identificando cinco grupos bien definidos a los que llamaron tipos de estado comunitario, también llamados vaginotipos o cervicotipos, de los cuales del I al IV (90 % de mujeres en edad reproductiva) estuvieron integrados por colonias de lactobacilos (I *L. crispatus*, II *L. gasseri*, III *L. iners*, IV *L. jensenii*), mientras que el quinto grupo estuvo dominado por microorganismos anaerobios obligados y facultativos entre los que destacaron *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Candidatus Lachnocurva vaginae*, *Sneathia*, *Peptoniphilus*, *Fingoldia* y *Megasphaera* (5, 6).

Estudios actuales han dado a conocer el riesgo con relación a aquellas pacientes pertenecientes al vaginotipo V, las cuales tienen una composición de microbiota vaginal subóptima, en la que se expresa un pH mayor a 4,5 y por ende mayor predisposición a la colonización de otros patógenos, mayor incidencia de infecciones de transmisión sexual y mayor asociación con complicaciones reproductivas (6). Durante la gestación, el tracto genital inferior juega un papel fundamental en el correcto desenvolvimiento del mismo, estando asociada la disbiosis con abortos recurrentes y parto pretérmino, ya que estos microorganismos pueden colonizar, por contigüidad, el tracto genital superior, teniendo como consecuencia la pérdida de la gestación en edades tempranas (3).

MICROBIOTA ENDOMETRIAL

Clásicamente se creyó que la cavidad endometrial era estéril, tomando en cuenta las dificultades técnicas

para la toma de muestra del endometrio, los estudios de microbiota, a lo largo de la historia, se centraron en otros órganos y sistemas de más fácil acceso, sin embargo con los avances tecnológicos en toma de muestra y procesamiento basados en replicación de ADN, se ha logrado identificar microbiota uterina, la cual hoy se sabe que representa el 9 % del total de la microbiota femenina y que cumple funciones simbióticas ya que compite con gérmenes patógenos y evita así la colonización anormal, aseguran la activación de células de la respuesta inflamatoria, fortalece la barrera endometrial y promueve la angiogénesis (7).

La interacción entre el endometrio, la microbiota y el sistema inmune de la madre mantiene un equilibrio constante que se cree puede tener relación inclusive con la implantación embrionaria, (7, 8). En la actualidad se sabe que la receptividad endometrial tiene una relación estrecha con el fallo en la implantación del embrión, tomando en cuenta que los embriones de calidad desfavorable pueden resultar en falla de implantación, si la receptividad endometrial no es óptima, esta supera sustancialmente y se posiciona como causa principal (9).

Con relación a los gérmenes que colonizan el endometrio, durante los últimos años se han realizado múltiples estudios en los cuales se han tomado muestras a través del orificio cervical, por medio de histerectomías abiertas y laparoscópicas, así como al momento de cesáreas con resultados muy variables y que no logran llegar a un consenso sobre cual o cuales son los gérmenes más prevalentes, por lo que se propone realizar muestreos estandarizados en grupos de muestra más amplios para disminuir así la variabilidad en los resultados y poder entender más a fondo el funcionamiento microbiano en la cavidad endometrial (7).

MICROBIOTA PLACENTARIA

No fue sino hasta 2014 que se identificó que la placenta posee su propia colonia de microorganismos, de hecho los estudios más actuales relacionados con parto prematuro y rotura prematura de membranas ovulares resaltan la causa infecciosa como principal etiología, tomando como mecanismo fisiopatológico el ascenso de bacterias del trato genitourinario inferior que colonizan la cavidad endometrial y por contigüidad la cavidad amniótica; otros autores también asocian la relación de la enfermedad periodontal con colonización bacteriana de la cavidad amniótica y con efectos adversos perinatales (4). Aagaard y cols. (10), en 2014, estudiaron el microbioma placentario y lograron identificar un nicho único al compararlo con el de la cavidad oral, vías respiratorias, vagina e intestinal en personas no embarazadas, logrando aislar flora comensal no patógena de los filos *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* y *Fusobacteria*, con similitud a la microbiota oral humana, trabajo que dio pie a investigación y discusión que más adelante fue confirmada por un estudio más específico (4).

Un estudio más reciente, publicado en 2017 por Kim y cols. (11), realizado mediante muestreo controlado y comparado con controles positivos y negativos no demostró la presencia de gérmenes específicos a nivel placentario, por lo que ponen en duda la existencia de esta microbiota y sugieren estudios posteriores para saber si se confirma el control negativo.

Cabe mencionar que muchos otros estudios han utilizado, de manera similar, técnicas de secuenciación de ADN para investigar la existencia de una microbiota placentaria en embarazos a término obtenidos a través de vía vaginal y cesárea (12). Sin embargo, muchos de estos han concluido que la colonización placentaria por microorganismos resulta concordante con contaminación de acuerdo a la vía del parto, así

como por alteración de las muestras y kits empleados para determinación de la biomasa, alegando, además, que los procesos infecciosos son una fuente potencial de ADN bacteriano a nivel placentario (13).

Para 2023, Panzer y cols. (14) realizaron una revisión crítica y análisis del conjunto de datos publicados sobre la microbiota placentaria, evidenciando principalmente que una variante de secuencia de ampliación (ASV) en *Lactobacillus* en muestras placentarias suelen ser contaminantes introducidos a través del parto vaginal y/o contaminación de ADN de fondo. Si bien puede ser difícil identificar la fuente definitiva de un ASV particular en muestras placentarias, la diferencia en el predominio de *Lactobacillus* entre placentas de parto vaginal y placentas de parto por cesárea es sorprendente.

Considerando este punto, se puede mencionar que, entre otras investigaciones del microbioma placentario, la variante de secuencia de ampliación de *Lactobacillus* también fue más prominente en muestras de tejidos placentarios de origen materno, como la decidua y la placa basal, en comparación a tejidos placentarios de origen fetal, como el amnios, el corion o el árbol vellosos. Después de separar los datos de muestras placentarias de partos por cesárea a término sin trabajo de parto, los ASV de *Lactobacillus* estuvieron ausentes de las muestras placentarias de origen fetal (14). Por el contrario, entre las muestras de origen materno del conjunto de datos de Theis y cols. (15), resultaron los *Lactobacillus* la ASV relativamente más abundante, incluso después de la eliminación de los posibles contaminantes de ADN, y en el estudio de Lauder y cols. (16), solo el lado materno de la placenta en partos por cesárea tuvo un alto predominio de *Lactobacillus*.

Finalmente, el microbioma placentario puede existir o no, pero está bastante claro que los intentos de mantener la esterilidad y evitar la contaminación

no han tenido éxito, ya que la gran mayoría de las lecturas de secuenciación de muestras placentarias se pueden atribuir a múltiples modos de contaminación. Sin embargo, son muchos los que apoyan la teoría de la existencia de un nicho específico placentario de microorganismos, y alegan que, aunque varios estudios en la actualidad se han realizado con tecnología de última generación, probablemente ante la baja biomasa, no fue posible su detección, por lo que siguen investigando y consideran precoz descartar su existencia.

MICROBIOTA EN EL EMBARAZO

Históricamente se ha asumido que la cavidad amniótica y el feto humano son estériles. En la última década han surgido nuevos datos que desafían este dogma, a pesar de que estas ideas siguen siendo controvertidas y existe desacuerdo entre los investigadores perinatales y microbiológicos sobre si el microbioma humano se siembra antes del nacimiento. Si bien, numerosos estudios han informado sobre la detección de bacterias y ADN bacteriano en meconio y líquido amniótico, la interpretación de estos datos es polémica debido a problemas de contaminación subyacentes (17).

Dentro de este orden, se esperaría que la siembra prenatal del microbioma humano tenga implicaciones fisiológicas significativas para el feto en desarrollo. La presencia de bacterias en el espacio intraamniótico podría desencadenar la activación o sensibilización inmunológica, lo que resulta en la producción de mediadores inflamatorios y otros moduladores inmunológicos. La transmisión materno-fetal de microbios durante la gestación probablemente tendría un impacto significativo en el sistema inmunológico fetal, el intestino y el cerebro. Además, este andamiaje temprano del microbioma fetal podría influir en los eventos de colonización posnatal (17).

En el embarazo, es común que ocurra una serie de cambios que involucran a la madre y al feto. La microbiota materna también experimenta cambios en los distintos sitios (intestino, cavidad oral, vagina); los hallazgos no son homogéneos debido a la amplia variabilidad de características de las poblaciones incluidas en los estudios, tales como: etnia, edad gestacional, factores geográficos y ambientales, hábitos de vida (18).

Hay muchos factores que influyen en los cambios de la microbiota materna, como la dieta, el peso previo al embarazo, el aumento de peso y algunas condiciones patológicas, como la diabetes y la obesidad. Durante el embarazo, a nivel intestinal, la composición de la microbiota varía a lo largo del progreso de la gestación: durante el primer trimestre, es muy similar a la de las mujeres fértiles no embarazadas; posteriormente, prevalecen *Bifidobacteria*, *Proteobacteria* y bacterias productoras de ácido láctico, especialmente en el tercer trimestre, la microbiota intestinal materna experimenta una reducción en la diversidad bacteriana, con un aumento de *Streptococci* y algunos tipos específicos de *Lactobacillus*: esta composición es necesaria y beneficiosa para el curso normal del embarazo, lo cual resalta las interacciones huésped-microbio que impactan el metabolismo del huésped. Sin embargo, las implicaciones futuras de estos cambios metabólicos en la salud materna y fetal son, en su mayoría, desconocidas (18-20).

Parte de la caracterización de la microbiota parece estar determinada por la influencia de factores perinatales, como parece ser la vía a través de la cual nace cada individuo. El modo de parto es un factor clave que determina la colonización microbiana temprana. Los recién nacidos por parto vaginal (VAG) adquieren comunidades microbianas similares a las del intestino y la vagina maternos; por el contrario, los bebés nacidos

por cesárea (CS) adquieren bacterias similares a las del entorno específicamente la piel, como *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium spp.* y *Propionibacterium spp.*. Los niños nacidos por CS se asocian con una menor diversidad microbiana, una colonización tardía de *Bacteroides spp.* y *Bifidobacteri* y respuestas inmunes deterioradas (21).

En la actualidad existen estudios que han intentado la restauración de la microbiota de aquellos bebés nacidos a través de cesárea, mediante la obtención de secreciones vaginales de la madre por medio de una gasa, frotando posteriormente a los recién nacidos inmediatamente después de su nacimiento por cesárea; logrando evidenciar que el canal de parto materno contiene proporciones muy altas de bacterias típicas de otras partes del cuerpo y que el injerto de estas bacterias maternas normaliza el desarrollo de la microbiota en diferentes partes del niño. En el contexto de los riesgos y beneficios de los procedimientos de cesárea, la normalización de la microbiota infantil desde el nacimiento podría mitigar los efectos colaterales de la falta de colonización por bacterias tempranas importantes y reducir el mayor riesgo de enfermedades inmunológicas y metabólicas asociadas con el parto por cesárea (22).

Definir un microbioma general que pudiera presentar una mujer en el embarazo, representa un evento inexacto ya que cada conjunto de microorganismos resulta específico en la gestación para cada individuo, evidenciando variabilidad entre una mujer y otra basada en sus condiciones sociodemográficas, estado de salud antes y cambios propios durante la gestación. Lo que sí tiene una fuerte evidencia en la actualidad es la interacción de los microorganismos que constituyen el microbioma y su génesis e interacción en algunas patologías del embarazo. A pesar de ello, aún sigue siendo un punto de controversia entre múltiples autores.

DISBIOSIS EN EL EMBARAZO Y SU PARTICIPACIÓN CON EL ORIGEN DE ALGUNAS PATOLOGÍAS

La disbiosis intestinal materna durante el tercer trimestre del embarazo, junto con cambios en la función del sistema inmune de las mucosas, podría provocar un aumento de la permeabilidad epitelial a la glucosa, condicionando potencialmente el metabolismo materno y, por tanto, la transferencia fetal de nutrientes (23).

Una de las asociaciones más estudiadas es entre la composición de la microbiota materna y la prematuridad o el bajo peso al nacer. En la actualidad, es bien conocida la relación entre el crecimiento de bacterias patógenas o vaginosis bacteriana y el riesgo de aborto o parto pretérmino, principalmente dado por ascenso de estos microorganismos patógenos a la cavidad uterina, lo que genera una reacción inflamatoria y consecuente infección intraamniótica. Otros estudios han demostrado que, durante el tercer trimestre, una menor riqueza y menor diversidad en la microbiota vaginal se asocian con un mayor riesgo de parto pretérmino, hasta el punto de proponer ciertas anomalías de la microbiota como marcadores diagnósticos (24, 25).

No solo se ha señalado que el microbioma materno está alterado en los partos pretérmino. De hecho, los niños de este grupo también presentan una microbiota meconial diferente en comparación con la del lactante a término normal, y existe una correlación entre baja edad gestacional y menor diversidad bacteriana (25).

El microbioma materno también cambia en relación con el peso materno antes del embarazo y la ganancia de peso durante este; en mujeres con sobrepeso o con ganancia de peso excesiva, hay una reducción de *Bifidobacterium spp.* y *Bacteroides*, con aumento de *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.* y

Escherichia coli (26). Estas alteraciones pueden condicionar la microbiota fetal y neonatal, con aumento de *Bacteroides* y una reducción de *Enterococcus spp.*, *Acinetobacter spp.* La influencia del peso materno en el microbiota neonatal adquiere más relevancia si se considera la gran incidencia de sobrepeso/obesidad entre las mujeres embarazadas, que se sitúa en torno al 30 % en Europa (27).

Liu y cols. (28), en 2017, investigaron a 100 embarazadas en diferentes etapas de la gestación y evidenciaron un mayor porcentaje de bacterias patógenas, como *Clostridium perfringens* y *Bulleidia moorei*, y una reducción en *Coprococcus catus* en la microbiota intestinal de madres afectadas por preeclampsia, mientras que los controles sanos se caracterizaron principalmente por *Bacteroidetes spp.* A partir de este estudio, los autores concluyeron que estas características microbiológicas asociadas con la preeclampsia pueden convertirse en nuevos marcadores para tal condición.

En lo que respecta a la diabetes gestacional (DG), también se ha estudiado como factor potencial que influye en su génesis el microbiota materno/fetal; el microbioma placentario de mujeres con DG se ha investigado recientemente en relación con el metabolismo materno y la expresión placentaria de citocinas antiinflamatorias, como IL10, TIMP3, ITGAX y MRC1MR. Se ha observado un mayor porcentaje de *Acinetobacter spp.* en mujeres con diabetes gestacional en comparación con la embarazada sin patologías; además, la abundancia de este tipo de bacterias también puede influir en el fenotipo metabólico e inflamatorio. Estos resultados sugieren que la microbiota de las embarazadas con patologías endocrino metabólicas puede ser un posible nuevo objetivo terapéutico como, por ejemplo, en la diabetes mellitus (21).

CONCLUSIÓN

El microbioma humano representa un mundo particular en cada ser humano, esta revisión discurrió a través de los aspectos más importantes, enfatizando el valor del conocimiento de la microbiota de la mujer antes del embarazo, así como los acontecimientos que cada nicho sufre, viéndose influenciado por los cambios endocrinos e inmunológicos que principalmente ocurren durante la gestación. La microbiota es condicionada desde la vida intrauterina por factores intrínsecos, así como los extrínsecos en referencia a la madre; los microorganismos son variables, pero desde el momento del parto tendría valor la preservación de aquellos que generarán un aporte a la buena salud de cada nuevo individuo, inclusive en el futuro. No todo está dicho, ni todo está descrito con respecto a este tópico, aún faltan por desarrollarse estudios con mejores pruebas moleculares que permitan determinar toda la biomasa que constituye este micromundo en cada espacio del cuerpo humano, eliminar muchos factores contaminantes, así como, alinear las controversias y discrepancias en un mismo camino del saber.

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Gebrayel P, Nicco C, Al Khodor S, Bilinski J, Caselli E, Comelli EM, *et al.* Microbiota medicine: towards clinical revolution. *J Transl Med* 2022;20:111. DOI: 10.1186/s12967-022-03296-9.
2. Bosco N, Noti M. The aging gut microbiome and its impact on host immunity. *Genes Immun* 2021;22:289–303. DOI: 10.1038/s41435-021-00126-8.
3. Comizzoli P, Power ML, Bornbusch SL, Muletz-Wolz CR. Interactions between reproductive biology and microbiomes in wild animal species. *Anim Microbiome* 2021;3:87. DOI: 10.1186/s42523-021-00156-7.
4. Bardos J, Fiorentino D, Longman RE, Paidas M. Immunological Role of the Maternal Uterine Microbiome

- in Pregnancy: Pregnancies Pathologies and Altered Microbiota. *Front Immunol* 2020;10:2823. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02823.
5. Mora Agüero SDLÁ. Microbiota y disbiosis vaginal. *Rev Medica Sinerg* 2019;4:3–13. DOI: 10.31434/rms.v4i1.165.
6. France M, Alizadeh M, Brown S, Ma B, Ravel J. Towards a deeper understanding of the vaginal microbiota. *Nat Microbiol* 2022;7:367–78. DOI: 10.1038/s41564-022-01083-2.
7. Inversetti A, Zambella E, Guarano A, Dell’Avanzo M, Di Simone N. Endometrial Microbiota and Immune Tolerance in Pregnancy. *Int J Mol Sci* 2023;24:2995. DOI: 10.3390/ijms24032995.
8. Agostinis C, Mangogna A, Bossi F, Ricci G, Kishore U, Bulla R. Uterine Immunity and Microbiota: A Shifting Paradigm. *Front Immunol* 2019;10:2387. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02387.
9. Idelevich A, Vilella F. Mother and Embryo Cross-Communication. *Genes* 2020;11:376. DOI: 10.3390/genes11040376.
10. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Sci Transl Med* 2014;6:237ra65. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008599.
11. Kim D, Hofstaedter CE, Zhao C, Mattei L, Tanes C, Clarke E, *et al.* Optimizing methods and dodging pitfalls in microbiome research. *Microbiome* 2017;5:52. DOI: 10.1186/s40168-017-0267-5.
12. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep* 2016;6:23129. DOI: 10.1038/srep23129.
13. Hockney R, Waring GJ, Taylor G, Cummings SP, Robson SC, Orr CH, *et al.* Fetal membrane bacterial load is increased in histologically confirmed inflammatory chorioamnionitis: A retrospective cohort study. *Placenta* 2020;91:43–51. DOI: 10.1016/j.placenta.2020.01.006.
14. Panzer JJ, Romero R, Greenberg JM, Winters AD, Galaz J, Gomez-Lopez N, *et al.* Is there a placental microbiota? A critical review and re-analysis of published placental microbiota datasets. *BMC Microbiol.* 2023 Mar 18;23(1):76. DOI: 10.1186/s12866-023-02764-6.
15. Theis KR, Winters AD, Romero R, Alhousseini A, Greenberg JM, Panzer J, *et al.* Bacterial profiles of the human placenta from term and preterm deliveries. *bioRxiv.* 2022.06.21.497119. DOI: 10.1101/2022.06.21.49711
16. Lauder AP, Roche AM, Sherrill-Mix S, Bailey A, Laughlin AL, Bittinger K, *et al.* Comparison of placenta samples with contamination controls does not provide evidence for a distinct placenta microbiota. *Microbiome* 2016;4:29. DOI: 10.1186/s40168-016-0172-3.
17. Stinson LF, Boyce MC, Payne MS, Keelan JA. The Not-so-Sterile Womb: Evidence That the Human Fetus Is Exposed to Bacteria Prior to Birth. *Front Microbiol* 2019;10. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01124.
18. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Bäckhed HK, *et al.* Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 2012;150:470–80. DOI: 10.1016/j.cell.2012.07.008.
19. García-Mantrana I, Alcántara C, Selma-Royo M, Boix-Amorós A, Dzidic M, Gimeno-Alcañiz J, *et al.* MAMI: a birth cohort focused on maternal-infant microbiota during early life. *BMC Pediatr* 2019;19:140. DOI: 10.1186/s12887-019-1502-y.
20. Walters WA, Xu Z, Knight R. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD. *FEBS Lett* 2014;588:4223–33. DOI: 10.1016/j.febslet.2014.09.039.
21. Selma-Royo M, Calatayud-Arroyo M, García-Mantrana I, Parra-Llorca A, Escuriet R, Martínez-Costa C, *et al.* Perinatal environment shapes microbiota colonization and infant growth: impact on host response and intestinal function. *Microbiome* 2020;8:167. DOI:10.1186/s40168-020-00940-8.
22. Song SJ, Wang J, Martino C, Jiang L, Thompson WK, Shenhav L, *et al.* Naturalization of the microbiota developmental trajectory of Cesarean-born neonates after vaginal seeding. *Med N Y N* 2021;2:951-964.e5. DOI: 10.1016/j.medj.2021.05.003.
23. Gosalbes MJ, Compte J, Moriano-Gutiérrez S, Vallés Y, Jiménez-Hernández N, Pons X, *et al.* Metabolic adaptation in the human gut microbiota during pregnancy and the first year of life. *EBioMedicine* 2019;39:497–509. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.10.071.
24. Peelen MJ, Luef BM, Lamont RF, de Milliano I, Jensen JS, Limpens J, *et al.* The influence of the vaginal microbiota on preterm birth: A systematic review and recommendations for a minimum dataset for future research. *Placenta* 2019;79:30–9. DOI: 10.1016/j.placenta.2019.03.011.
25. Haque MM, Merchant M, Kumar PN, Dutta A, Mande SS. First-trimester vaginal microbiome diversity: A potential indicator of preterm delivery risk. *Sci Rep* 2017;7:16145. DOI: 10.1038/s41598-017-16352-y.

26. Santacruz A, Collado MC, García-Valdés L, Segura MT, Martín-Lagos JA, Anjos T, *et al.* Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr* 2010;104:83–92. DOI: 10.1017/S0007114510000176.
27. Core Indicators of the Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2015 [Internet]. París: Euro-Peristat Project. European Perinatal Health Report. 2018 [consultado en 25 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.europeristat.com/images/EPHR2015_Euro-Peristat.pdf
28. Liu J, Yang H, Yin Z, Jiang X, Zhong H, Qiu D, *et al.* Remodeling of the gut microbiota and structural shifts in Preeclampsia patients in South China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 2017;36:713–9. DOI: 10.1007/s10096-016-2853-z.

Recibido 9 de septiembre de 2024

Aprobado para publicación 25 de octubre de 2024