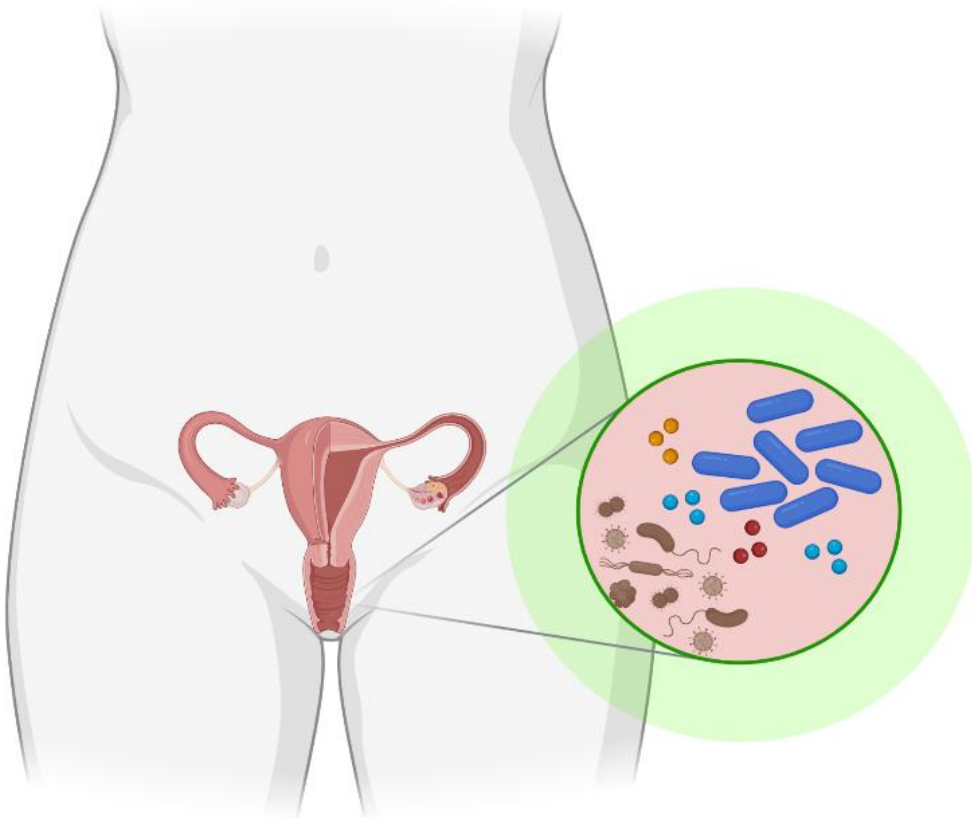


Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

El microbioma del trato reproductivo y la salud

Mamá: ¿en mi vagina crecen bacterias?



Created with BioRender.com

Katia Capuccini^{1,2}, Mark Sullivan¹ and David A. MacIntyre^{1,2}

¹Institute of Reproductive and Developmental Biology, Department of Metabolism, Digestion and Reproduction, Imperial College London, ²March of Dimes Prematurity Research Centre at Imperial College London, United Kingdom.

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

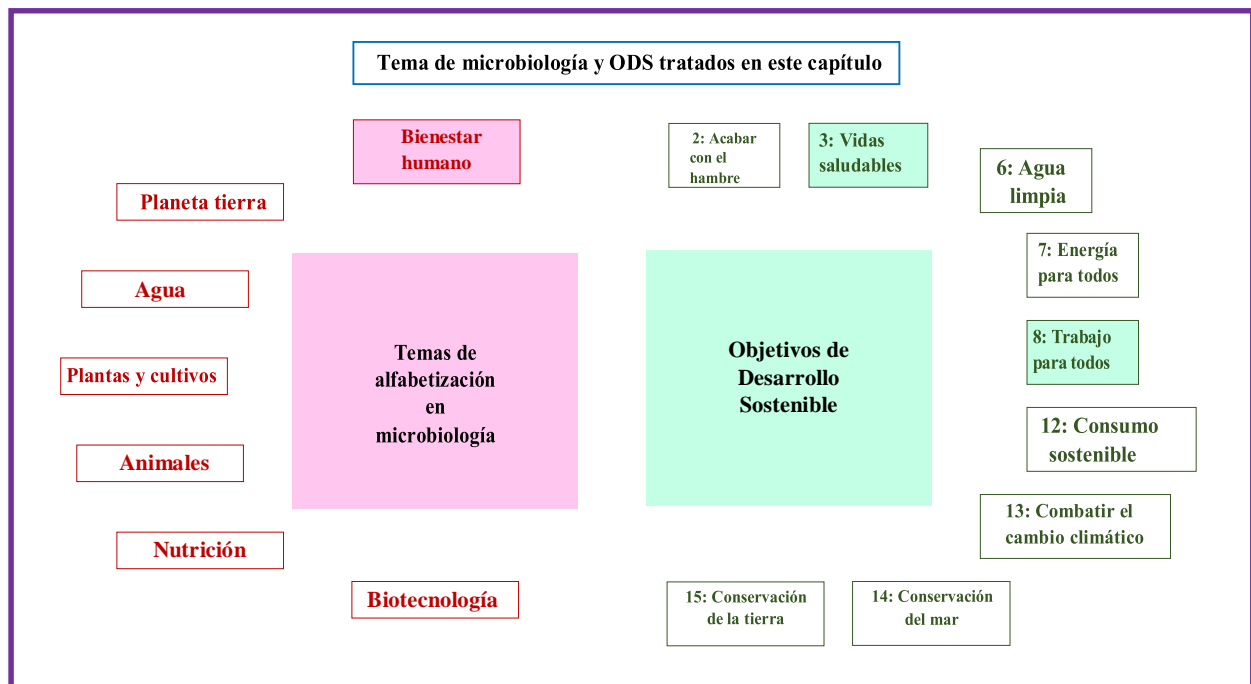
El microbioma del tracto reproductivo y la salud

Trama

El aparato reproductor femenino está colonizado por una comunidad compleja y única de microorganismos que se conocen colectivamente como microbiota. Estos microbios desempeñan un papel importante en la formación de los estados de salud y enfermedad en diferentes etapas de la vida de la mujer. Al nacer, los microbios sembrados durante o poco después del parto empiezan a colonizar el intestino del lactante y el tracto reproductor inferior, incluidos la vagina y el cuello uterino. El dominio gradual del microbioma del tracto reproductivo inferior por especies de *Lactobacillus* se asocia con la buena salud y está influido por los cambios hormonales (por ejemplo, durante la pubertad y tras el inicio de la menopausia). Durante la edad reproductiva, la composición del microbioma vaginal puede fluctuar durante el ciclo menstrual o en respuesta a otros factores externos, como los antibióticos o determinadas prácticas de higiene. La pérdida de especies de *Lactobacillus* y el aumento de la diversidad microbiana pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones por patógenos, incluidas las infecciones de transmisión sexual. Durante el embarazo, los cambios en el microbioma pueden provocar una activación intempestiva de la inflamación en los tejidos gestacionales que conduzca a un parto prematuro. Por tanto, el microbioma del tracto reproductivo tiene múltiples consecuencias para los Objetivos de Desarrollo Sostenible.

La microbiología y el contexto social

Microbiología: origen y desarrollo de la microbiota del tracto reproductivo; evolución temporal del microbioma vaginal; factores exógenos que influyen en la composición de la microbiota (por ejemplo, antibióticos, prácticas de higiene, bioterapéuticos vivos); salud de la mujer; microbioma vaginal del embarazo, siembra microbiana del neonato y desarrollo del sistema inmunitario en los lactantes. Cuestiones de sostenibilidad: salud; economía y empleo.



Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

El microbioma del tracto reproductivo y la salud: la Microbiología

1. El microbioma del tracto reproductor es diferente y único del de otros lugares del cuerpo. El tracto reproductor femenino puede dividirse en componentes inferiores y superiores. El tracto reproductor inferior incluye la vagina y el cuello uterino, el tracto reproductor superior incluye el útero, las trompas de Falopio y los ovarios (imagen de portada). Al igual que otras superficies mucosas del cuerpo humano, la vagina y el cuello uterino albergan una compleja comunidad microbiana que mantiene una relación homeostática y mutualista con el huésped. Esto significa que tanto los microbios como el huésped se benefician de sus interacciones. El tracto reproductivo favorece el crecimiento microbiano proporcionando nutrientes y un hábitat húmedo y cálido. A cambio, los microbios comensales residentes producen compuestos antimicrobianos y factores antiinflamatorios que contribuyen a la primera línea de defensa contra la posible invasión de patógenos.

A pesar de que el término «microbiota» se refiere al conjunto de bacterias, virus, hongos y arqueas de una comunidad microbiana específica, el estudio de la microbiota del tracto reproductivo se ha limitado de forma abrumadora a la investigación de las bacterias, que serán por tanto el centro de este tema. Se calcula que entre 10¹⁰ y 10¹¹ bacterias colonizan el tracto reproductor inferior. Esta cifra es significativamente superior a la del tracto reproductor superior, que hasta hace poco se consideraba estéril.

Además, la composición bacteriana del tracto reproductivo inferior y superior puede diferir en la misma mujer. Esto puede reflejar la capacidad de determinados microbios para atravesar más fácilmente el cuello uterino, que actúa como barrera física, bioquímica e inmunológica para cualquier microbio que intente entrar en el útero. Las diferentes presiones de selección (por ejemplo, fuentes de energía, pH, factores inmunitarios) y la frecuente descamación del endometrio contribuyen a mantener niveles bajos de microbios en el tracto reproductor superior.

Las técnicas moleculares de alto rendimiento, como la secuenciación de nueva generación, que permiten comparar a gran escala la información genética de diferentes microbios, han revolucionado nuestra comprensión de los tipos y abundancias relativas de bacterias que colonizan el tracto reproductivo. Los perfiles bacterianos pueden agruparse estadísticamente en función de su similitud en los denominados tipos de estado de la comunidad (CST). A lo largo de la última década, se han observado sistemáticamente cinco CST vaginales principales en estudios realizados en todo el mundo. Cuatro de ellos presentan una diversidad y riqueza bacterianas bajas y están dominados por una sola especie principal de *Lactobacillus*: *L. crispatus* (CST I), *L. gasseri* (CST II), *L. iners* (CST III) o *L. jensenii* (CST V). Las mujeres con comunidades CST IV carecen de especies de *Lactobacillus* y, en cambio, presentan una mayor diversidad bacteriana, a menudo enriquecida por bacterias anaerobias estrictas, como *Prevotella*, *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Sneathia* y *Atopobium*.

A diferencia del intestino, donde una alta diversidad bacteriana suele asociarse a estados de buena salud, un microbioma vaginal óptimo suele tener una diversidad baja y estar dominado por una sola especie de *Lactobacillus* o unas pocas. Como se verá más adelante en este tema, los microbiomas vaginales de alta diversidad suelen asociarse a enfermedades y patologías. Sin embargo, la relación entre la salud y el microbioma vaginal también se ve influida por el origen étnico del huésped. Alrededor del 10% de las mujeres blancas asintomáticas y sanas en edad reproductiva presentan perfiles bacterianos CST IV de alta diversidad, en comparación con alrededor del 40% de las mujeres negras o hispanas asintomáticas y sanas.

2. El origen de la microbiota del tracto reproductivo y cómo cambia a lo largo de la vida de una mujer. Durante la gestación, el feto se desarrolla en la cavidad uterina en un entorno prácticamente libre de microbios. La primera exposición importante del neonato a los microbios se produce en el canal del parto, durante el parto. Si nace por vía vaginal,

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

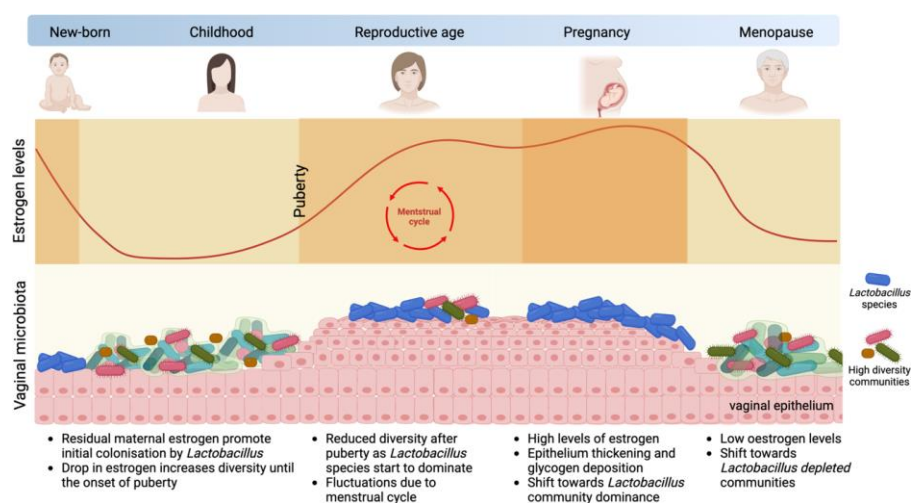
diferentes partes del cuerpo del neonato, incluido el tracto reproductor inferior, son colonizadas inicialmente por microbios procedentes del aparato reproductor materno. Estos microbios están distribuidos homogéneamente en el recién nacido e incluyen especies de *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Prevotella*, *Atopobium* y *Sneathia*.

Un bebé nacido por cesárea estará colonizado inicialmente por bacterias de la piel, entre ellas *Streptococcus*, sembradas poco después del nacimiento durante el contacto piel con piel y la lactancia.

Tras el parto, el estrógeno materno residual que circula en la recién nacida favorece el almacenamiento de glucógeno, la forma de almacenamiento de la glucosa, en el epitelio vaginal, que es una importante fuente de carbono para las bacterias productoras de ácido láctico, incluidas las especies de *Lactobacillus*. A medida que disminuye el estrógeno materno, disminuye la prevalencia de bacterias productoras de ácido láctico, lo que provoca un aumento del pH y un cambio hacia comunidades de *Lactobacillus* agotadas y de gran diversidad. Durante la pubertad, el aumento de los niveles de estrógenos contribuye a restablecer un entorno mucoso favorable a la colonización por *Lactobacillus*.

Los patrones hormonales cíclicos y la menstruación durante la edad reproductiva conducen a una fluctuación natural en los niveles relativos de *Lactobacillus* en el tracto reproductivo inferior. Tras la menopausia, la reducción de estrógenos se asocia con una disminución del depósito de glucógeno en el epitelio vaginal, sequedad vaginal, atrofia y agotamiento de *Lactobacillus*.

El cambio más drástico en los niveles hormonales circulantes que pueden experimentar las mujeres se produce durante el embarazo. La placenta produce altas concentraciones de estrógenos que van acompañadas de un aumento de la abundancia relativa de especies de *Lactobacillus* y una reducción de la diversidad bacteriana. Esto favorece el desarrollo de un microbioma óptimo del tracto reproductivo durante el embarazo que ayuda a prevenir la colonización del bebé y la placenta por bacterias potencialmente patógenas. Sin embargo, tras el parto, los niveles de estrógenos maternos disminuyen rápidamente, lo que provoca una disminución del predominio de especies de *Lactobacillus* y un cambio hacia comunidades de alta diversidad. De este modo, el embarazo tiene un impacto duradero en el microbioma vaginal. Estas comunidades de alta diversidad pueden persistir en algunas mujeres durante más de un año después del parto antes de que se restablezca el predominio de las especies de *Lactobacillus*.



Creado con BioRender.com

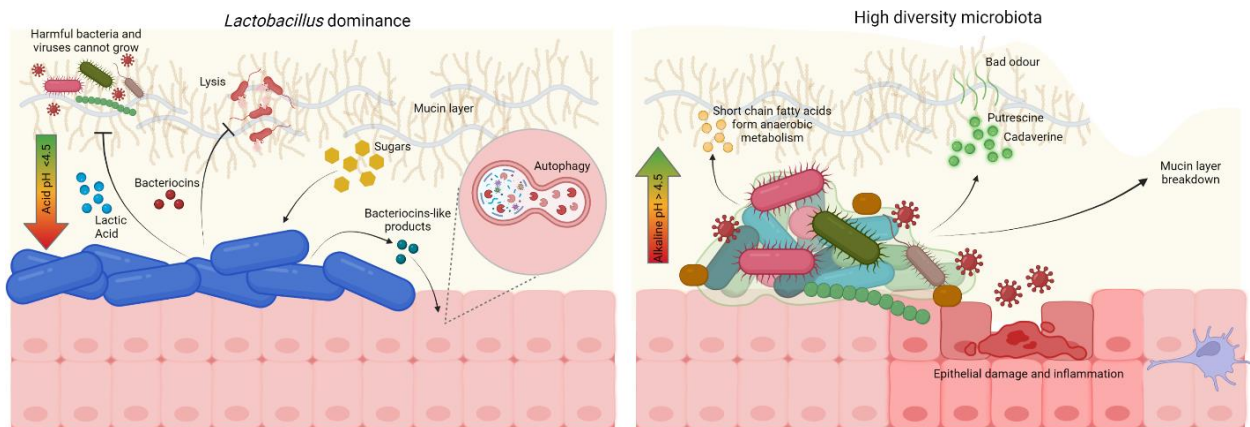
Visión general de la relación entre la composición del microbioma vaginal y los niveles de estrógeno durante la vida de una mujer.

3. **Las especies de *Lactobacillus* ayudan a defender el tracto reproductivo de las infecciones.** Las especies de *Lactobacillus* utilizan el glucógeno y otros azúcares complejos

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

de la mucosa epitelial como fuentes de energía. El producto final del metabolismo de estos azúcares es el ácido láctico, que se acumula y acidifica la mucosa vaginal hasta alcanzar un pH de entre 3,8 y 4,5. Mientras que las especies de *Lactobacillus* han evolucionado para sobrevivir en condiciones tan ácidas, muchos microbios vaginales potencialmente patógenos son incapaces de hacerlo. El ácido láctico también tiene una importante función antiinflamatoria en el tracto reproductor inferior, y puede ayudar a mantener la barrera epitelial, que de otro modo puede degradarse por la inflamación. Las especies de *Lactobacillus* también evitan la colonización de patógenos mediante la producción de compuestos antimicrobianos llamados bacteriocinas que inhiben el crecimiento de otras bacterias, virus y hongos.

La defensa contra las infecciones del tracto reproductivo es especialmente importante durante el embarazo, donde la activación de la inflamación en respuesta a la infección puede provocar la remodelación y rotura del cuello uterino y las membranas fetales. Esto puede desencadenar el inicio prematuro del parto y la eventual activación de las vías que conducen al parto y nacimiento prematuros. Sin embargo, el grado de protección que confieren los *Lactobacillus* al nicho vaginal depende de la especie. Por ejemplo, a menudo se observa que *L. iners* coloniza la vagina con bacterias potencialmente patógenas. Esto se debe probablemente al hecho de que su genoma (el conjunto completo de material genético) es sustancialmente más pequeño que el de otras especies de *Lactobacillus* vaginales como *L. crispatus*, y su supervivencia puede depender más de cofactores, enzimas y otras fuentes de energía producidas por otros miembros de la comunidad en el nicho, incluidos los patógenos potenciales. Cuando las especies de *Lactobacillus* son desplazadas del tracto reproductivo, las comunidades bacterianas de alta diversidad suelen incluir microbios que producen altos niveles de ácidos grasos de cadena corta que pueden causar inflamación y ruptura del epitelio vaginal.



Created with BioRender.com

Mecanismos de protección contra la infección que proporcionan las especies de *Lactobacillus*.

4. **Factores endógenos y exógenos alteran la composición de la microbiota del tracto reproductor inferior.** En algunas mujeres, el sangrado (por ejemplo, durante la menstruación) provoca inestabilidad en el microbioma vaginal. Algunas especies vaginales, como *Gardnerella vaginalis*, necesitan hierro para crecer, que pueden adquirir lisando los eritrocitos (glóbulos rojos) de la sangre menstrual.

Las prácticas de higiene personal como las duchas vaginales o el uso de jabones antimicrobianos pueden tener un impacto negativo en la composición de la microbiota vaginal. Las relaciones sexuales también introducen una alteración en la microbiota vaginal a través de la exposición a bacterias exógenas. El uso de anticonceptivos orales que afectan a los niveles hormonales también puede repercutir en la composición de la microbiota. Los antibióticos utilizados para tratar las infecciones del tracto reproductivo provocan una importante

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

remodelación del microbioma vaginal. Además, la disbiosis involuntaria del microbioma vaginal puede deberse a efectos no deseados de los antibióticos utilizados para tratar otros tipos de infecciones.

En los vídeos 1 y 2, así como en la infografía 1, se ofrece una visión general de la composición de la microbiota vaginal y sus alteraciones en el contexto de la salud y la enfermedad.

5. ***Un microbioma vaginal subóptimo aumenta el riesgo de infección.*** La pérdida de especies sanas de *Lactobacillus* del tracto reproductor inferior y el crecimiento excesivo de bacterias anaerobias que provocan síntomas como picor, inflamación y secreción se denomina vaginosis bacteriana (VB). Se trata de una afección frecuente que se asocia a un mayor riesgo de contraer infecciones de transmisión sexual (ITS) y a resultados adversos para la salud reproductiva. Por ejemplo, la VB es un importante factor de riesgo de infección por VIH. Las especies bacterianas que causan la VB producen compuestos y metabolitos que pueden romper la capa mucosa protectora del epitelio vaginal, alterando su integridad y aumentando la posibilidad de que entren partículas víricas en el torrente sanguíneo. Además, el rápido metabolismo del fármaco tenofovir por las bacterias asociadas a la VB inhibe su capacidad para prevenir la infección por VIH.

La infección del tracto genital por el virus del papiloma humano (VPH), que contribuye al desarrollo del cáncer de cuello uterino, está influida por el microbioma del tracto reproductor inferior. En las mujeres con perfiles microbianos CST IV de alta diversidad, existe un mayor riesgo de infección persistente por VPH en comparación con las mujeres con predominio de *Lactobacillus* en el tracto reproductor inferior. Del mismo modo, la VB se asocia a una menor eliminación del VPH.

Encuentra un ejemplo sobre patologías secundarias asociadas a comunidades bacterianas vaginales subóptimas en el Vídeo 3.

6. ***El microbioma del tracto reproductivo es un factor de riesgo de resultados adversos del embarazo.*** El parto prematuro es la principal causa de mortalidad neonatal e infantil. Los supervivientes de un parto prematuro pueden sufrir varias consecuencias para la salud a largo plazo, como discapacidades neuroevolutivas, conductuales, respiratorias, visuales y auditivas. Alrededor del 40% de los nacimientos prematuros están asociados a infecciones. Se cree que una de las principales vías de infección es la ascensión vaginal de patógenos.

La respuesta inmunitaria materna a la infección puede provocar la activación de vías proinflamatorias y de remodelación tisular en el tracto reproductivo y los tejidos gestacionales que conducen al inicio prematuro de la maduración cervical (ablandamiento y dilatación), la rotura de las membranas fetales (saco amniótico) y las contracciones uterinas. Estudios recientes han demostrado que el predominio de *Lactobacillus* en el microbioma vaginal, en particular *L. crispatus*, protege frente a resultados adversos del embarazo, como el aborto espontáneo y el parto prematuro.

7. ***El microbioma del tracto reproductivo materno también influye en la salud a corto y largo plazo del recién nacido.*** El tracto reproductivo materno desempeña un papel importante en el desarrollo del microbioma intestinal neonatal temprano, que a su vez es un determinante crítico del desarrollo inmunitario y la programación metabólica. La alteración del microbioma intestinal en los primeros años de vida está relacionada con el modo de parto, la exposición a antibióticos y la alimentación con leche artificial. Se sabe desde hace tiempo que la exposición a bacterias patógenas presentes en el tracto reproductivo materno durante el parto puede causar sepsis y otras complicaciones poco después del parto. Sin embargo, estudios recientes también indican que las bacterias vaginales transferidas de la madre al niño durante el parto pueden influir, tanto positiva

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

como negativamente, en el desarrollo inmunitario y, por tanto, en los resultados clínicos en la primera infancia (por ejemplo, desarrollo de sensibilización alérgica, asma).

Encuentra más información sobre este tema en el Podcast 1 y Video 4.

8. Intervenciones para modular la microbiota del tracto reproductivo. Una estrategia comúnmente utilizada para tratar infecciones o desequilibrios del microbioma del tracto reproductivo es el uso de antibióticos como el metronidazol y la clindamicina. Sin embargo, estos tratamientos son en gran medida no selectivos y conducen a la erradicación de la microbiota vaginal sana, lo que contribuye a altas tasas de recurrencia de la VB. El restablecimiento de un microbioma óptimo del tracto reproductivo puede mejorarse mediante el uso de bioterapéuticos vivos o probióticos. Sin embargo, la eficacia de este enfoque depende de varios factores, como la vía de administración y las cepas de bacterias utilizadas. Una estrategia alternativa que se está estudiando actualmente es el trasplante de microbioma vaginal, mediante el cual se transfiere a una paciente toda la comunidad microbiana de una donante sana.

Encontrará un resumen sobre los probióticos en la Infografía 2.

Relevancia para los Objetivos de Desarrollo Sostenible y los Grandes Retos

El microbioma del tracto reproductivo está relacionado con los siguientes ODS:

- **Objetivo 3. Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades** (mejorar la salud, reducir las enfermedades prevenibles y las muertes prematuras). Un microbioma óptimo del tracto reproductivo ayuda a prevenir infecciones y la patogénesis de enfermedades asociadas (por ejemplo, el desarrollo del cáncer de cuello de útero) y mejora los resultados reproductivos de las mujeres. Un microbioma sano durante el embarazo se asocia con un menor riesgo de aborto espontáneo y parto prematuro. Además, durante el parto, la exposición del recién nacido a un microbioma sano del tracto reproductivo optimizará el desarrollo del microbioma intestinal neonatal temprano, que tiene importantes implicaciones para la salud en etapas posteriores de la vida (por ejemplo, el desarrollo inmunológico y la programación metabólica). Estos efectos tienen importantes consecuencias económicas para los presupuestos sanitarios de los países desarrollados y en vías de desarrollo.
- **Objetivo 8. Promover el crecimiento económico sostenido, inclusivo y sostenible, el empleo pleno y productivo y el trabajo decente para todos** (promover el crecimiento económico, la productividad y la innovación, la creación de empresas y de empleo). La disbiosis del aparato reproductor femenino es un problema mundial y la VB es la infección vaginal más común entre las mujeres en edad reproductiva. Las consecuencias de este problema no se limitan a la salud y el bienestar, sino que incluyen una elevada carga económica marcada a menudo por claras disparidades raciales. El coste económico directo de la VB incluye los costes por prueba y por caso tratado, los costes derivados del mayor riesgo de contraer otras enfermedades y los costes relacionados con resultados adversos en el embarazo (por ejemplo, parto prematuro). Otros costes indirectos incluyen la carga de tiempo y los costes de transporte y cuidado de niños necesarios para acudir a las clínicas para el tratamiento recurrente de la VB, etc. Esto también puede repercutir negativamente en el empleo productivo, y las comunidades negras son más propensas a sufrir esta carga. Esto se debe tanto a la situación socioeconómica como a factores biológicos, como las menores concentraciones vaginales de especies protectoras de *Lactobacillus* entre las mujeres negras. Un mejor conocimiento de la microbiota vaginal podría ayudar a superar estos costes y disparidades.

Potenciales Implicaciones para las Decisiones

1. Individual

- a. ¿Es probable que factores externos como las prácticas higiénicas (por ejemplo, las duchas vaginales) o el uso de antibióticos tengan un impacto negativo en el microbioma del

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

tracto reproductivo?

- b. ¿Podrían estos factores influir también en la colonización temprana del microbioma intestinal neonatal y, por tanto, en los resultados de salud a largo plazo de los recién nacidos?
- c. Parámetros no microbianos: los costes finales de las pruebas y el tratamiento de las infecciones vaginales, la vaginosis bacteriana, etc.

2. Políticas comunitarias

- a. Costes sanitarios asociados al tratamiento de las infecciones del tracto reproductivo y la VB recurrente
- b. Realización de campañas de concienciación sobre la VB.
- c. Iniciativas para superar la vergüenza cultural en torno a temas de salud vaginal en comunidades minoritarias.

3. Políticas nacionales relacionadas con el microbioma del tracto reproductivo

- a. Economía sanitaria de la disbiosis vaginal y cómo media en el riesgo de patologías de enfermedades relacionadas.
- b. Aplicación de políticas de cribado a escala nacional (con especial atención a las comunidades minoritarias y desfavorecidas).

Participación de los alumnos

1. Debate en clase sobre las cuestiones relacionadas con el microbioma del aparato reproductor materno

2. Sensibilización de los alumnos

- a. En general, la salud materna es importante para el éxito del embarazo. En los últimos años hemos tomado conciencia de que el microbioma afecta a casi todos los aspectos de nuestra salud. ¿Qué parte del microbioma es más importante para el embarazo humano?
- b. Los partos prematuros tienen importantes repercusiones negativas personales para las familias y económicas para los profesionales sanitarios. ¿Se le ocurre cómo podrían reducirse estas repercusiones?
- c. ¿Cuáles son las implicaciones de una serie de embarazos en el microbioma del tracto genital inferior?

3. Ejercicios

- a. ¿Se te ocurre alguna forma sencilla de controlar la salud o no del microbioma vaginal de una mujer? [medir el pH]
- b. ¿Cuáles son algunos de los factores que pueden provocar cambios en la composición del microbioma del tracto reproductivo? [cambios hormonales, antibióticos, hemorragias, relaciones sexuales, prácticas de higiene, origen étnico].
- c. ¿Cuáles son las implicaciones del control de la natalidad en el microbioma del tracto genital inferior? ¿Qué efectos pueden tener los distintos métodos anticonceptivos? [métodos físicos: mayor diversidad; métodos hormonales (estrógenos): menor diversidad].

Base empírica, lecturas complementarias y material didáctico

Composición del microbioma vaginal en la salud y la enfermedad

Video 1: Charla TEDx sobre el microbioma en la salud de la mujer:
<https://www.youtube.com/watch?v=CqasLvlSWGU>

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

[Infografía 1: Infografía que resume información sobre la microbiota vaginal y los factores que pueden influir en su composición: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/en/pro/infographics-share-your-patients#5-things-to-know-about-the-vaginal-microbiota>](https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/en/pro/infographics-share-your-patients#5-things-to-know-about-the-vaginal-microbiota)

France M, Alizadeh M, Brown S, Ma B, Ravel J. Towards a deeper understanding of the vaginal microbiota. *Nat Microbiol.* 2022 Mar;7(3):367-378. doi: 10.1038/s41564-022-01083-2. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35246662; PMCID: PMC8910585.

MacIntyre DA, Sykes L, Bennett PR. The human female urogenital microbiome: complexity in normality. *Emerg Top Life Sci.* 2017 Nov 30;1(4):363-372. doi: 10.1042/ETLS20170042. PMID: 33525775.

Martin DH, Marrazzo JM. The Vaginal Microbiome: Current Understanding and Future Directions. *J Infect Dis.* 2016 Aug 15;214 Suppl 1(Suppl 1):S36-41. doi: 10.1093/infdis/jiw184. PMID: 27449871; PMCID: PMC4957511.

van de Wijgert JHHM, Jaspers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. *Res Microbiol.* 2017 Nov-Dec;168(9-10):859-864. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.003. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28257809.

El microbioma vaginal a lo largo de la vida de la mujer

Auriemma RS, Sciarati R, Del Vecchio G, Liccardi A, Verde N, Pirchio R, Pivonello R, Ercolini D, Colao A. The Vaginal Microbiome: A Long Urogenital Colonization Throughout Woman Life. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Jul 6;11:686167. doi: 10.3389/fcimb.2021.686167. PMID: 34295836; PMCID: PMC8290858.

Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas.* 2016 Sep;91:42-50. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.05.015. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27451320.

Nunn KL, Forney LJ. Unraveling the Dynamics of the Human Vaginal Microbiome. *Yale J Biol Med.* 2016 Sep 30;89(3):331-337. PMID: 27698617; PMCID: PMC5045142.

Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Mar 15;108 Suppl 1(Suppl 1):4680-7. doi: 10.1073/pnas.1002611107. Epub 2010 Jun 3. PMID: 20534435; PMCID: PMC3063603.

Especies de Lactobacillus y salud vaginal

Video 2: Microbiota city, breve video de introducción a la microbiota vaginal: <https://www.youtube.com/watch?v=1SSPUDpYGRk>

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Jun 13;5:181. doi: 10.3389/fmed.2018.00181. PMID: 29951482; PMCID: PMC6008313.

Petrova MI, Lievens E, Malik S, Imholz N, Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front Physiol*. 2015 Mar 25;6:81. doi: 10.3389/fphys.2015.00081. PMID: 25859220; PMCID: PMC4373506.

Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, Cone RA. The role of lactic acid production by probiotic Lactobacillus species in vaginal health. *Res Microbiol*. 2017 Nov-Dec;168(9-10):782-792. doi: 10.1016/j.resmic.2017.04.001. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28435139.

Microbioma vaginal, vaginosis bacteriana y otras infecciones

Video 3: Video TED-Ed sobre las infecciones vaginales por hongos y como las bacterias ayudan a combatirlas: <https://www.youtube.com/watch?v=Bgc1C1xI2dA&t=166s>

Chehoud C, Stieh DJ, Bailey AG, Laughlin AL, Allen SA, McCotter KL, Sherrill-Mix SA, Hope TJ, Bushman FD. Associations of the vaginal microbiota with HIV infection, bacterial vaginosis, and demographic factors. *AIDS*. 2017 Apr 24;31(7):895-904. doi: 10.1097/QAD.0000000000001421. PMID: 28121709; PMCID: PMC5370567.

Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol*. 2012;66:371-89. doi: 10.1146/annurev-micro-092611-150157. Epub 2012 Jun 28. PMID: 22746335; PMCID: PMC3780402.

Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016 Nov 1;4(1):58. doi:10.1186/s40168-016-0203-0. PMID: 27802830; PMCID: PMC5088670.

Muzny CA, Łaniewski P, Schwebke JR, Herbst-Kralovetz MM. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2020 Feb;33(1):59-65. doi: 10.1097/QCO.0000000000000620. PMID: 31789672; PMCID: PMC7265982.

Microbioma vaginal en el embarazo y el parto prematuro

Bayar E, Bennett PR, Chan D, Sykes L, MacIntyre DA. The pregnancy microbiome and preterm birth. *Semin Immunopathol*. 2020 Aug;42(4):487-499. doi: 10.1007/s00281-020-00817-w. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32797272; PMCID: PMC7508933.

Gudnadottir U, Debelius JW, Du J, Hugerth LW, Danielsson H, Schuppe-Koistinen I, Fransson E, Brusselaers N. The vaginal microbiome and the risk of preterm birth: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2022 May 13;12(1):7926. doi: 10.1038/s41598-022-12007-9. PMID: 35562576; PMCID: PMC9106729.

Microbioma vaginal en la siembra del intestino neonatal

Podcast 1: Podcast y entrevista con expertos sobre la siembra vaginal en el parto: <https://www.bmj.com/content/352/bmj.i227>

Video 4: Microbios de mamá: Parto vaginal frente a cesárea: <https://www.youtube.com/watch?v=YB0WDp-Stys>

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

Página web sobre siembra vaginal:

<https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/22096-vaginal-seeding>

Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 29;107(26):11971- 5. doi: 10.1073/pnas.1002601107. Epub 2010 Jun 21. PMID: 20566857; PMCID: PMC2900693.

Modulación del microbioma vaginal

Infografía 2: resumen visual de la definición, uso y producción de probióticos:

https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/sites/default/files/2021-10/5Binfography%5D%20What%20are%20probiotics_en.pdf

López-Moreno A, Aguilera M. Vaginal Probiotics for Reproductive Health and Related Dysbiosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021 Apr 2;10(7):1461. doi: 10.3390/jcm10071461. PMID: 33918150; PMCID: PMC8037567.

Mei Z, Li D. The role of probiotics in vaginal health. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Jul 28;12:963868. doi: 10.3389/fcimb.2022.963868. PMID: 35967876; PMCID: PMC9366906.

Reid G, Dols J, Miller W. Targeting the vaginal microbiota with probiotics as a means to counteract infections. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009 Nov;12(6):583-7. doi: 10.1097/MCO.0b013e328331b611. PMID: 19741517.

Glosario

Archaea: microorganismos emparentados evolutivamente con las bacterias pero que presentan varias diferencias clave en su composición, por ejemplo, mientras que las paredes celulares bacterianas están compuestas generalmente por una combinación de proteínas y azúcares denominada peptidoglicano, las paredes celulares de las arqueas están compuestas por azúcares complejos denominados polisacáridos.

Atrofia: La atrofia vaginal describe el adelgazamiento, la sequedad y la inflamación de las paredes vaginales causados por la disminución de estrógenos en el organismo. Suele aparecer después de la menopausia.

Bacteriocinas: Pequeñas moléculas antibacterianas producidas por muchas bacterias comensales. Estos compuestos tienen la capacidad de eliminar patógenos colonizadores específicos. Las bacteriocinas suelen estar compuestas por péptidos o proteínas de propiedades bioquímicas y peso molecular variables y tienen muchos mecanismos de acción y espectros de actividad diferentes.

Maduración cervical: Proceso normal de ablandamiento y apertura del cuello uterino antes del inicio del parto. Durante la mayor parte del embarazo, el cuello uterino está rígido y cerrado para mantener al bebé dentro del útero. Durante el parto, la dilatación cervical permite que el bebé atraviese el canal del parto.

Microbios comensales: Tipos de microbios que residen en diferentes lugares del cuerpo sin causar ningún daño al huésped.

Diversidad: Describe el número de especies diferentes de microbios presentes en un entorno definido y su abundancia relativa.

Disbiosis: Se refiere a la alteración del microbioma que provoca cambios en la composición funcional, las actividades metabólicas o un cambio en la distribución local de los microbios. En el contexto vaginal, coincide con el agotamiento de las especies de *Lactobacillus* y el aumento de la diversidad microbiana.

Epitelio: El epitelio vaginal es el revestimiento interno de la vagina y está formado por múltiples

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

capas de células epiteliales escamosas.

Eritrocitos: También conocidos como glóbulos rojos, son células presentes en la sangre que carecen de núcleo. Tienen forma bicóncava y transportan oxígeno y dióxido de carbono entre los pulmones y los tejidos.

Estrógeno: Hormona sexual responsable del desarrollo y la regulación del aparato reproductor femenino.

Genoma: Todo el material genético de un organismo. Está formado por ADN (o ARN en algunos virus) e incluye genes y otros elementos que controlan la actividad de esos genes dentro de una célula viva.

Tejidos gestacionales: Tejidos producidos y desarrollados durante el embarazo. Estos tejidos incluyen la decidua, el miometrio, el cuello uterino y la sangre materna procedente de la madre y la placenta vellositaria, las membranas fetales (corion y amnios), el cordón umbilical y la sangre fetal procedente del feto.

Glucógeno: Polisacárido multiramificado que sirve como forma de almacenamiento energético de glucosa en animales, hongos y bacterias. El glucógeno se acumula en las células del epitelio vaginal y es utilizado por las bacterias comensales como fuente de energía.

Alto rendimiento: Técnicas que utilizan equipos automatizados para analizar rápidamente entre miles y millones de muestras. En el contexto de la secuenciación, son tecnologías capaces de secuenciar muchos fragmentos de ADN en paralelo. Esto permite a los científicos leer cientos de millones de fragmentos de ADN y generar gran cantidad de datos en menos tiempo y utilizando menos recursos.

Homeostático: Del estado de homeostasis. En biología, la homeostasis es cualquier proceso de autorregulación en el que los sistemas se ajustan a las condiciones óptimas para mantener la estabilidad y sobrevivir.

Inflamación: Componente clave del mecanismo de defensa del organismo por el que el sistema inmunitario identifica y elimina los estímulos nocivos y extraños e inicia el proceso de curación. Sin embargo, la inflamación puede ser perjudicial si se activa durante las primeras etapas del embarazo o contra antígenos propios.

Especies de lactobacilos: especies bacterianas que suelen encontrarse en la boca humana, el tracto gastrointestinal y el tracto genital femenino, donde producen ácido láctico e inhiben competitivamente a los patógenos. Los lactobacilos tienen aspecto de bastoncillos, son pequeños, delgados y no son móviles. Los lactobacilos son bacilos grampositivos que suelen disponerse en cadenas.

Bioterapéuticos vivos: a veces también denominados productos bioterapéuticos vivos (PBV). Son productos biológicos que contienen organismos vivos. Son aplicables a la prevención, tratamiento o curación de una enfermedad o afección de los seres humanos. Similar a los probióticos pero más específico. Véase la definición más abajo.

Menopausia: Periodo en la vida de una mujer en el que su ciclo menstrual se detiene de forma permanente, marcando el final de los años reproductivos. La menopausia está causada por la pérdida de la función folicular ovárica y la disminución de los niveles de estrógeno en la sangre.

Ciclo menstrual: Serie cíclica de cambios hormonales que contribuyen a alterar el estado del aparato reproductor femenino. Un ciclo dura una media de 28 días y comprende un ciclo ovárico y otro uterino. El ciclo ovárico controla la producción y liberación de óvulos y la producción de estrógeno y progesterona. El ciclo uterino altera la estructura del revestimiento del útero para recibir un embrión. Cuando no se produce la fecundación, se produce una hemorragia y el revestimiento se desprende.

Metabolitos: pequeños compuestos químicos como aminoácidos, lípidos, azúcares, ácidos orgánicos, etc., que se forman habitualmente como productos intermedios o terminales del metabolismo celular.

Microbioma: el hábitat completo, incluidos los microorganismos (bacterias, arqueas y virus), sus genomas (es decir, genes) y las condiciones ambientales circundantes.

Un marco educativo en microbiología centrado en la niñez

Microbiota: conjunto de todos los microorganismos presentes en un entorno definido. Se diferencia del microbioma por no incluir el entorno del huésped.

Mutualismo: relación ecológica entre dos o más especies que produce un efecto beneficioso para cada uno de los organismos implicados.

Secuenciación de nueva generación: también conocida como NGS, es una técnica de secuenciación paralela del ADN. La NGS permite secuenciar millones de fragmentos simultáneamente por ejecución.

Patógeno: Microbio que causa una enfermedad a su huésped.

pH: escala numérica que expresa la acidez o alcalinidad de una solución en una escala logarítmica en la que 7 es neutro, los valores inferiores son más ácidos y los superiores más alcalinos.

Probióticos: Microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped.

Pubertad: transición de la infancia a la edad adulta marcada por los cambios físicos y hormonales del niño. Los niños desarrollan características sexuales secundarias y pueden tener hijos. Las características sexuales secundarias incluyen el crecimiento del vello púbico, axilar y de las piernas, el aumento de las mamas y de la anchura de las caderas en las niñas.

Riqueza: El número de especies en una comunidad microbiana definida.

Siembra: La siembra se refiere a la transferencia de bacterias de un sitio a otro. Más concretamente, la siembra vaginal se refiere al proceso de transferencia de microbios vaginales maternos al recién nacido. Esto puede ocurrir de forma natural a través del parto vaginal o inoculando un bastoncillo de algodón con fluidos vaginales para transferir la flora vaginal a la boca, la nariz o la piel del recién nacido.

Sepsis: Reacción sistémica intensa a una infección que se asocia a una morbilidad y mortalidad elevadas. Suele requerir intervenciones urgentes para mejorar los resultados.

Estéril: Estar en un estado completamente ausente de microorganismos.

Objetivos de Desarrollo Sostenible: Objetivos que fueron formulados y adoptados por todos los Estados miembros de las Naciones Unidas en 2015 como un llamamiento universal a la acción para poner fin a la pobreza, proteger el planeta y garantizar que todas las personas disfruten de paz y prosperidad para 2030.