



<https://doi.org/10.24245/gom.v91i7.8684>

## Cambios en la microbiota durante el embarazo: revisión narrativa

### Changes in the microbiota during pregnancy: a narrative review.

Adriana Alejandra Márquez Ibarra,<sup>1,2</sup> Blanca Estela Mariscal Ramírez,<sup>2</sup> Ana María González Ponce,<sup>2</sup> Edith Valbuena Gregorio<sup>4</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Evaluar la evidencia científica de los cambios en la microbiota durante el embarazo.

**METODOLOGÍA:** Revisión de la bibliografía publicada entre el 2013 y el 2022 efectuada mediante la búsqueda de artículos científicos escritos en español e inglés resguardados en las bases de datos bibliográficas NICE, CENETEC-SALUD, BIREME y Portal OMS, OPS, Portal de Evidencias de la Biblioteca Virtual de Salud - BVS, LILACS, BIREME, EVIPNET, PubMed y Cochrane. La selección de artículos se basó en los descriptores: microbiota; embarazo-pregnancy; microbiota, gut microbiome, fetus-feto; microbiota, placenta; microbiota, combinadas entre sí con el operador booleano "and".

**RESULTADOS:** Se identificaron 3038 posibles artículos y 137 se encontraron adecuados para el objetivo de la revisión en virtud de estar relacionados directamente con el embarazo y la microbiota. Se revisaron estudios transversales, ensayos, revisiones, cohortes, casos y controles, revisiones sistemáticas o metanálisis.

**CONCLUSIONES:** La microbiota se encuentra en diversos tejidos u órganos que anteriormente se creían estériles durante el embarazo. Se sugiere que todos los cambios que implica esta etapa pueden influir en la microbiota de la madre y el feto. A pesar de las crecientes investigaciones en el área aún quedan preguntas por contestar para ayudar a solucionar el enigma de los cambios en la diversidad en las diferentes complicaciones del embarazo y saber si los probióticos tendrían efecto o no en la disminución del riesgo a padecerlas.

**PALABRAS CLAVE:** Microbioma intestinal; feto-microbiota; placenta; microbioma gastrointestinal; probióticos; infertilidad; feto.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** to evaluate the scientific evidence on changes in the microbiota during pregnancy.

**METHODOLOGY:** A review of the literature published between 2013 and 2022 was carried out through the search of scientific articles in Spanish and English in the bibliographic databases NICE, CENETEC-SALUD, BIREME AND PORTAL WHO, PAHO, Portal of Evidence of the Virtual Health Library - BVS, LILACS, BIREME, EVIPNET, PUBMED and COCHRANE. The selection of articles was based on the descriptors: Microbiota, pregnancy, Gut microbiome, Fetus-Microbiota, Placenta - Microbiota, combined with each other with the Boolean "and".

**RESULTS:** A total of 3,038 possible articles were identified and 137 were found suitable for the objective of the review because they were directly related to pregnancy and microbiota. Cross-sectional studies, trials, reviews, cohorts, case-controls, systematic review, or meta-analysis were reviewed.

<sup>1</sup> Profesor de tiempo completo, Universidad de Sonora, campus Cajeme, Sonora, México.

<sup>2</sup> Socio fundador, NUTRIAB Centro, Guadalajara, Jalisco.

<sup>3</sup> Profesor investigador de tiempo completo, Universidad del Papaloapan, campus Tuxtepec, Oaxaca, México.

<sup>4</sup> Técnico Académico Universitario de la Licenciatura en Ciencias Nutricionales, Universidad de Sonora, campus Cajeme, Sonora, México.

#### ORCID

0000-0001-5693-9197  
0000-0001-8216-1059  
0000-0003-1093-4280  
0000-0002-8771-1109

**Recibido:** marzo 2023

**Aceptado:** abril 2023

#### Correspondencia

Blanca Estela Mariscal Ramírez  
direccion@nutriab.com.mx

**Este artículo debe citarse como:** Márquez-Ibarra AA, Mariscal-Ramírez BE, González-Ponce AM, Valbuena-Gregorio E. Cambios en la microbiota durante el embarazo: revisión narrativa. Ginecol Obstet Mex 2023; 91 (7): 499-515.

**CONCLUSIONS:** Microbiota has been found in various tissues or organs that were previously believed to be sterile during pregnancy, and with this, it is suggested that all the changes that this stage entails can influence the maternal and fetal microbiota. However, despite the growing research in the area, there are still questions to be resolved to help solve the enigma of the changes in diversity in the different complications of pregnancy and whether the use of probiotics would influence reducing the risk to present them.

**KEYWORDS:** Gut microbiome; Fetus-Microbiota; Placenta; Gastrointestinal Microbiome; Probiotics; Infertility; Fetus.

## ANTECEDENTES

Los seres humanos están densamente colonizados por microorganismos denominados microbioma en función de diversos factores: dieta, genéticos, ambientales e intrínsecos. Hasta no hace mucho se creía que el feto en el útero se encontraba en un medio estéril y que su colonización se iniciaba después del parto; sin embargo, los estudios evidenciaron que la microbiota de la madre afecta el desarrollo del feto y del recién nacido.<sup>1</sup> Durante el embarazo, la futura madre tendrá adaptaciones fisiológicas a fin de preservar su salud e integridad y la de su hijo.<sup>2,3</sup>

Se estima que durante el primer trimestre del embarazo la microbiota intestinal es similar a la de la mayoría de las mujeres no embarazadas, con un predominio en los filos de *Firmicutes*, sobre todo *Clostridiales* sobre *Bacteroidetes*. La microbiota vaginal tiene fluctuaciones durante todas las etapas de vida de la mujer. En la etapa reproductiva las especies de *Lactobacillus* productoras de ácido predominan con una función principal de inhibir infecciones oportunistas a través de efectos protectores por el ácido láctico y bacteriocina.<sup>4,5</sup> Está demostrado que el aumento de microorganismos patógenos en la vagina

se asocia con complicaciones en el embarazo, con aumento en el riesgo de aborto espontáneo y parto prematuro. En el tercer trimestre, la microbiota intestinal de la madre experimenta una reducción de la diversidad bacteriana, con aumento de proteobacterias, estreptococos y algunos tipos específicos de lactobacilos.<sup>4</sup> En relación con la microbiota en la cavidad oral se ha planteado que el embarazo crea un ambiente favorable para el crecimiento de algunas cepas de bacterias patógenas: *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* en el surco gingival son más abundantes durante las etapas temprana y media del embarazo en comparación con las mujeres no embarazadas. Se ha planteado que la microbiota de la placenta puede exponer al feto a microorganismos distintos a los encontrados en la vagina.<sup>4,6-8</sup>

Al parecer, los recién nacidos de madres con obesidad tienen mayor posibilidad de tener sobrepeso u obesidad en la vida adulta.<sup>9-12</sup> Las mujeres con sobrepeso antes del embarazo tienen recuentos de estafilococos más altos en el segundo y tercer trimestre que quienes se encuentran en peso normal y es más probable que sus fetos sean colonizados con estafilococos seis meses más tarde. Además, se han observado recuentos más bajos de bifidobacterias intestina-



les a los tres meses después del nacimiento en lactantes con sobrepeso y a los seis meses en infantes nacidos de madres con sobrepeso.<sup>13</sup> Las investigaciones apuntan que la colonización del intestino del neonato con especies específicas podría predecir el riesgo de sobrepeso infantil y que quizá esté asociado con la vía del parto (cesárea), tratamiento con antibióticos de la madre e hijo y la lactancia materna.<sup>14</sup>

Por lo anterior, destaca la importancia de los primeros mil días de vida porque constituyen una ventana crítica para la colonización intestinal y, posteriormente, el establecimiento de la microbiota, que puede ser un determinante en la maduración intestinal, programación metabólica e inmunológica.<sup>15,16</sup> Los factores externos, como la dieta materna,<sup>17,18,19</sup> antibióticos<sup>20</sup> y glifosato podrían desempeñar un papel en las alteraciones epigenéticas en ese periodo.<sup>21,22</sup> El objetivo de esta revisión fue: evaluar la evidencia científica de los cambios en la microbiota durante en el embarazo.

## METODOLOGÍA

Revisión de artículos publicados en español e inglés del 2013 al 2022 reunidos en los acervos de las bases de datos NICE, CENETEC-SALUD, BIREME y PORTAL OMS, OPS, Portal de Evidencias de la Biblioteca Virtual de Salud - BVS, LILACS, BIREME, EVIPNET, PubMed y COCHRANE. La selección de artículos se basó en los descriptores: microbiota; embarazo-pregnancy; microbiota, gut microbiome, fetus-feto; microbiota, placenta; microbiota, combinadas entre sí con el operador booleano “and”. Para la selección de los estudios se revisaron los títulos y resúmenes para clasificarlos según su temática principal. Las temáticas se dividieron en: disbiosis, microbiota intestinal, tipo de nacimiento, placenta, cordón umbilical, cavidad oral, líquido amniótico, vagina-útero, probióticos-prebióticos y otros donde se incluyeron artículos importantes, pero que no entraban en alguna clasificación anterior. Posteriormente se analizaron y sintetizaron de forma descriptiva.

## RESULTADOS

Se identificaron 3038 posibles artículos publicados entre los años 2013 al 2022, de los que se analizaron los títulos, resúmenes, se eliminaron los duplicados y excluyeron los que no se asociaban con microbiota y embarazo. Se seleccionaron 202 de los que solo 137 estaban disponibles en texto completo y eran congruentes con el objetivo de la revisión y entraban en alguna de las diez temáticas descritas, que fueran estudios transversales, ensayos, revisiones, cohortes, casos y controles, revisión sistemática o metanálisis.

### Disbiosis

De acuerdo con Romero y colaboradores<sup>23</sup> el término “disbiosis” se refiere a la situación en la que aparece alterada la composición o abundancia de los microorganismos que constituyen la microbiota normal de una determinada superficie o cavidad orgánica. La disbiosis se ha relacionado con adiposidad, inflamación de bajo grado, resistencia a la insulina e hiperglucemia.<sup>24</sup> Durante el embarazo, la microbiota fluctúa relativamente estable o va cambiando cada trimestre; se ha observado que es rica en *Lactobacillus* spp,<sup>25</sup> sobre todo *Lactobacillus crispatus* como preventivo de la infección vaginal y mantenimiento de la salud durante el embarazo y da como resultado un parto a término. Sin embargo, cuando hay alguna alteración en esa microbiota vaginal y predominan los *Lactobacillus iners* y abundancia de *Clostridiales*, *Bacteroidales* (se asocian con la inmunidad y los procesos metabólicos)<sup>26</sup> y *Actinomycetales*, se produce una disbiosis que puede desencadenar un parto prematuro.<sup>27</sup> Mora y su grupo<sup>28</sup> identificaron que la disbiosis de la microbiota intestinal puede contribuir a las complicaciones metabólicas en la madre y su hijo al provocarles un aumento en la obesidad, la diabetes y enfermedades inflamatorias.<sup>29-32</sup> Neri y coautores<sup>33</sup> describieron que en mujeres embarazadas con diabetes mellitus gestacional

la microbiota cambia durante el tercer trimestre del embarazo, y con menos filo *Actinobacteria*, utilizada como biomarcador de diabetes mellitus gestacional. En el mismo estudio, los géneros *Collinsella*, *Rothia*, *Actinomyces*, *Desulfovibrio*, *Leuconostoc*, *Granulicatela* y *Mogibacterium* también se utilizaron como biomarcadores para diabetes mellitus gestacional. En cambio, los géneros *Marvinbryantia*, *Acetivibrio* y *Anaerosporbacter* fueron marcadores de regulación normal de la glucosa. Los autores indican que una disbiosis durante el embarazo puede producir problemas en la mujer que derivarán en diabetes mellitus gestacional, parto prematuro e hipertensión arterial. Otro estudio señala a la preclampsia,<sup>34</sup> además de desenlaces neonatales adversos, como las contracciones uterinas tempranas. También puede contribuir al parto prematuro.<sup>35,36,37</sup> Lo anterior conduce a que las complicaciones maternas de alto riesgo parecen afectar, significativamente, la diversidad y la composición bacteriana de la microbiota fecal y salud del recién nacido, sobre todo de los prematuros.<sup>38</sup>

### Microbiota intestinal

La fermentación microbiana produce ácidos grasos de cadena corta: acetato, propionato y butirato, que son capaces de activar los receptores de diferentes proteínas.<sup>39</sup> Durante el primer trimestre del embarazo, la composición de la microbiota intestinal es similar a la de las mujeres sanas no embarazadas. A partir del segundo trimestre, las *proteobacterias*, las *bifidobacterias*, las *actinobacterias* y algunas cepas específicas de *Lactobacillus*, que se consideran productoras de ácido láctico, aumentan al mismo tiempo que se reduce la cantidad de bacterias productoras de butirato, como las especies *faecalibacterium*, con actividades antiinflamatorias.<sup>40,41</sup>

En el tercer trimestre la diversidad se incrementa, junto con el aumento de peso, la insensibilidad a la insulina y concentraciones más elevadas

de citocinas fecales, lo que refleja inflamación.<sup>39,42,43,44</sup> Los estudios de meconio sugieren que las bacterias coexisten en el intestino del feto desde antes del nacimiento, lo que sugiere que la colonización pudo ocurrir antes de dicho evento.<sup>45-49</sup> Se ha supuesto que la transmisión materna de microbios puede ser a través de la barrera placentaria o mediante la ingestión de líquido amniótico, aunque también debido a las similitudes entre los microbios de la placenta y los microbios orales de la madre. El microbioma oral también puede considerarse una fuente potencial de colonización intestinal fetal, además del intestino de la madre y el microbioma de la vagina.<sup>47,50</sup>

La microbiota intestinal supera el tamaño de todas las demás comunidades microbianas, y durante el embarazo está influida no solo por señales internas, sino también por factores ambientales, como los tratamientos con antibióticos y la dieta de la madre.<sup>39,45,51-56</sup> Está demostrado que de los factores mencionados, la dieta de la madre tiene mayor repercusión a largo plazo en el microbioma intestinal de la descendencia, lo que puede contribuir, de forma independiente, a cambios epigenéticos, extendiéndose más allá de la gestación. Shelly Buffington<sup>57</sup> y Chu<sup>58</sup> mencionan que los hijos de madres que consumieron una dieta alta en grasas durante el embarazo tuvieron profundos déficits asociados con cambios significativos en las concentraciones de oxitocina en el cerebro y alteraciones específicas de la microbiota intestinal de los hijos.

Los cambios inducidos por el embarazo en la microbiota intestinal ocurren de manera inmediata luego de su inicio y son susceptibles a la modulación por la dieta, independientemente de los incrementos del peso corporal de la madre durante el embarazo. Gohir<sup>59</sup> encontró que la ingesta de una dieta alta en grasas antes o durante el embarazo provoca modificaciones en su microbiota intestinal, con diferencias significativas en la abundancia de genes que favorecen el



metabolismo de los lípidos, la glucólisis y las vías metabólicas de gluconeogénesis en el transcurso del embarazo. Robinson y su grupo<sup>45</sup> examinaron la asociación del aumento de peso durante el embarazo con la composición de la microbiota fecal infantil, y encontraron que los recién nacidos de madres con un mayor aumento de peso durante la gestación tenían una menor riqueza de la comunidad bacteriana *Bacteroides*, con un riesgo relativo de 0.83 (IC95%: 0.71-0.96;  $p < 0.01$ ) por kilogramo de aumento de peso.

You,<sup>60</sup> al comparar el microbioma sanguíneo de mujeres embarazadas con parto a término y las que tuvieron parto prematuro, encontró que varios taxones, como *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Delftia* y *Pseudomonas* mostraron un enriquecimiento diferencial entre las mujeres con parto prematuro y a término, lo que sugiere que los cambios en la microbiota durante el embarazo pueden detectarse en la sangre. Asimismo, Valentine y colaboradores<sup>61</sup> señalan que los neonatos prematuros tienen un retraso en la colonización de bacterias comensales “sanas” y una propensión a albergar bacterias patógenas, un atributo decisivo en la mayor susceptibilidad del neonato prematuro a padecer enterocolitis necrotizante u otras infecciones.

Después del nacimiento, la composición de la microbiota del recién nacido sufre una serie de cambios significativos, en especial durante las primeras semanas y meses de vida. La exposición perinatal a los antibióticos, al parto por cesárea, la administración posnatal de antibióticos y la alimentación con fórmula, alteran la microbiota intestinal relacionada con la incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles.<sup>44,61-64</sup>

Hill y coautores,<sup>65</sup> al estudiar una muestra de lactantes pertenecientes a la cohorte del estudio INFANTMET, observaron que la lactancia materna prolongada tiene un efecto significativo en la composición de la microbiota de los recién nacidos a término por cesárea, a las 24 semanas de

edad, pero curiosamente no en la de los nacidos a término por parto. Los gemelos tuvieron una microbiota similar, lo que refleja la influencia de la genética del huésped y el medio ambiente en la microbiota. Los estudios observacionales y de cohortes de nacimiento revelan que los niños nacidos de madres con sobrepeso, o con diabetes gestacional, tenían abundantes géneros bacterianos del filo *firmicutes* y *lachnospiraceae*, *proteobacterias* y *actinobacteria*, respectivamente; y también mayor riesgo de padecer sobrepeso entre el primer y tercer año de vida.<sup>37,62,63,66-70</sup>

Vuillermin y su grupo<sup>71</sup> y Gao y colaboradores<sup>72</sup> argumentan que una serie de pruebas epidemiológicas y mecánicas apoya que la composición y los productos metabólicos del microbioma de la madre desempeñan un papel decisivo en la programación de fenotipos inmunitarios tolerogénicos en la descendencia al nacer, reduciendo a su vez el riesgo de enfermedades alérgicas y asma. La modulación de la microbiota intestinal en el periodo perinatal por prebióticos y probióticos, aunada a un mayor apoyo a la lactancia materna, y al desarrollo de vacunas para reducir los tratamientos con antibióticos profilácticos, puede reducir el riesgo de enfermedades crónicas al revertir la disbiosis intestinal temprana de la madre y su hijo.<sup>50,62,63</sup>

### Microbiota y tipo de nacimiento

La vagina de la mujer embarazada tiene una diversidad microbiana que va disminuyendo conforme avanzan las semanas de gestación.<sup>73,74</sup> El microbioma se transmite al momento del nacimiento. Se ha observado que el tipo de nacimiento influye en que el recién nacido tenga mayor o menor diversidad de microbiota.<sup>75,76</sup> Cuando el nacimiento es por parto, el neonato adquiere comunidades microbianas de origen intestinal, vaginal y fecal de la madre.<sup>77,78</sup> En cambio, cuando nace por cesárea tendrá bacterias del ambiente clínico, con predominio de una microbiota menos diversa y recuentos más



bajos de *Bifidobacterium* spp y *Bacteroides fragilis*, en comparación con los nacidos por parto en quienes predominan estas bacterias.<sup>79</sup> Está reportado que en la microbiota gastrointestinal del lactante nacido por vía vaginal hay predominio de: *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*, *Atobium*), *Firmicutes* (*Lactobacillus*, *Megamonas*), *Bacteroidetes* (*Prevotella*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*), *Fusobacteria* (*Sneathia*), y *Proteobacteria* (*Shigella*, *Escherichia*).<sup>78,80,81</sup> Estas bacterias producen un pH ácido,<sup>82</sup> lo que origina una inhibición de la colonización de patógenos en el neonato. Además, se ha documentado que la microbiota transmitida de madre a hijo influye en su sistema inmunitario<sup>83</sup> para protegerlo de enfermedades. En contraparte los niños nacidos por cesárea tienen bacterias de las especies *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Enterococcus*<sup>84,85</sup> que se ha observado son resistentes a diversos antibióticos y son frecuentes en el ambiente hospitalario.<sup>85,86</sup> Algunos estudios indican que en la microbiota intestinal del infante puede producirse una disbiosis<sup>2,87</sup> debido al modo de nacimiento, lo que se relaciona con la aparición de diferentes enfermedades: asma, obesidad, diabetes, enfermedades metabólicas y algunas infecciones respiratorias durante los primeros meses de vida.<sup>88,89,90</sup>

### Microbiota placentaria

La placenta es un órgano transitorio que actúa como interfaz principal entre el entorno de la madre y el del feto. Además, tiene diversas funciones, entre ellas: transferencia selectiva de nutrientes al feto, eliminación de desechos, producción de hormonas y conservación de su propio microambiente inmunológico.<sup>91,92</sup> Antes se consideraba que la placenta estaba libre de microorganismos y ahora está demostrado que alberga microorganismos. Puesto que el microbioma de la placenta humana se ha correlacionado estrechamente con el microbioma materno de la cavidad oral, se sugiere que la mucosa oral es una posible fuente del microbioma

placentario. Asimismo, de acuerdo con las similitudes específicas de las especies bacterianas en la placenta, el líquido amniótico y el meconio del feto, se ha propuesto que el recién nacido en desarrollo adquiere parte de su microbioma de la placenta en el útero.<sup>91-95</sup> La placenta alberga varios tipos de células, incluidas las células inmunitarias de la madre, las células endoteliales uterinas de la madre y los trofoblastos extra vellosos derivados del feto, que se extravasan desde las vellosidades placentarias para invadir la placa basal y promover la remodelación de la arteria espiral para facilitar el flujo de sangre al lado fetal de la placenta.<sup>91</sup>

Parnell y colaboradores<sup>91</sup> encontraron en muestras analizadas de diferentes sitios de la placenta, que las de la placa basal estaban dominadas por *Proteobacteria*, mientras que las muestras de las membranas amnióticas fetales estaban dominadas por *Firmicutes*. De las vellosidades placentarias no mostraron filos dominantes consistentes. De la misma manera, confirmaron la existencia de *Lactobacillus crispatus* y *Lactobacillus iners* en las membranas fetales. Estas especies prevalecen en la microbiota intestinal y vaginal, lo que sugiere que las membranas fetales están expuestas a especies microbianas que ascienden desde la vagina.<sup>91,92,96</sup>

Una de las funciones del microbioma placentario es regular el metabolismo del triptófano y de los ácidos grasos. El catabolismo del triptófano se relaciona con la creación de tolerancia inmunológica feto-maternal en el neurodesarrollo. Por lo que se refiere al metabolismo de los ácidos grasos, esto resulta de gran ayuda para el suministro de sustratos energéticos al feto. Además, se ha propuesto que el microbioma de la placenta puede tener propiedades antimicrobianas que sirven de mecanismo selectivo natural para evitar la colonización de bacterias extrañas y patógenas. La hipótesis actual propuesta es que la colonización placentaria ocurre de tres maneras posibles: por translocación vertical desde



la vagina, por propagación hematológica desde el intestino y, por último, por propagación hematológica desde la cavidad oral.<sup>93,97</sup>

Desde el 2014, Aagaard y su grupo<sup>95</sup> señalaron que los perfiles del microbioma placentario fueron más parecidos al microbioma oral de mujeres no embarazadas. Además, ese microbioma es independiente de la población bacteriana existente en la vagina, la obesidad de la madre o el modo de parto. Por su parte, Zakis y colaboradores,<sup>96</sup> en una revisión sistemática llevada a cabo en 2022, encontraron que la composición microbiana de la placenta se asemeja a la de origen oral y que el vínculo con la cavidad bucal es particularmente interesante, porque la mala salud bucal y la periodontitis se asocian con desenlaces adversos del embarazo.

En las mujeres con partos prematuros, la microbiota placentaria se ha visto significativamente alterada por el peso gestacional, la caries dental y el desequilibrio de la microbiota oral, pero no por la obesidad pregestacional. Al respecto, Farooqi y coautores<sup>98</sup> recolectaron 84 placentas de pacientes atendidas en el Instituto de Ciencias Médicas de Pakistán, de enero a octubre, y evidenciaron una coexistencia significativa de *S. aureus* en la placenta, que se correlaciona con mayor riesgo de parto prematuro.<sup>97,98,99</sup> La diabetes mellitus gestacional, las infecciones vaginales y los tratamientos con antibióticos también modifican negativamente la composición del microbioma placentario.<sup>97,99,100,101</sup>

En un estudio efectuado en el 2016 se analizaron la microbiota y el microbioma placentarios y la expresión de citocinas antiinflamatorias (IL10, TIMP3, ITGAX y MRC1MR) en placentas de mujeres con diabetes mellitus gestacional y de un grupo control. Los resultados mostraron que las bacterias pertenecientes al orden *Pseudomonadales* y al género *Acinetobacter* fueron menores en mujeres con diabetes mellitus gestacional en comparación con el control ( $p < 0.05$ ). En diabe-

tes mellitus gestacional la menor abundancia de *Acinetobacter* placentario se asoció con un fenotipo metabólico más adverso e inflamatorio.<sup>102</sup>

En un estudio de casos y controles, con 24 recién nacidos (12 con peso normal y 12 con bajo peso al nacer), se ajustaron por semanas de gestación, raza-etnicidad, índice de masa corporal y edad. Se encontró un aumento significativo de *Fusobacteria* y una disminución significativa de *Cyanobacteria* en el grupo de bajo peso al nacer, en comparación con el grupo de peso normal ( $p < 0.05$ ).<sup>103</sup>

### Microbiota del cordón umbilical

La evidencia de microorganismos detectados en muestras de sangre del cordón umbilical está ligada, generalmente, a filos detectados en la placenta; sin embargo, se encontraron estudios específicos en cordón umbilical. El estudio de casos y controles llevado a cabo en muestras de sangre del cordón umbilical de fetos mortinatos (con más de 20 semanas de gestación,  $n = 60$ ) y controles (nacidos vivos,  $n = 176$ ), evaluó el potencial y alcance de la infección microbiana en la muerte del feto. En este estudio se reporta que la prevalencia y abundancia de bacterias aumentó de forma significativa en los mortinatos, incluso después de ajustar por edad de la madre, raza, IMC, cantidad de embarazos, semanas de gestación y embarazo múltiple. Se identificaron *Streptococcus* del grupo B como la especie más rica en mortinatos, además de un grupo de anaerobios orales, incluidos *Actinomyces*, *Campylobacter*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas* y *Prevotella*. El hecho de que hayan sido más abundantes en partos prematuros vivos, sugiere un posible origen oral de la infección. Los autores sugieren que las firmas microbianas de la sangre del cordón umbilical pueden ser marcadores de desenlaces adversos del embarazo.<sup>104</sup> En el estudio de Tang N y su grupo<sup>100</sup> se evaluó si la microbiota intestinal era diferente en mujeres con diabetes mellitus

gestacional en comparación con glucemia normal. Luego de analizar muestras de placenta y sangre de cordón umbilical identificaron que la microbiota de la placenta se correlacionaba directamente con los triglicéridos al final del embarazo y que la microbiota existía en la placenta y había mayor diversidad en mujeres con diabetes mellitus gestacional en comparación con mujeres con glucemias normales. Rio-Aige y colaboradores<sup>105</sup> efectuaron un estudio en el que sugieren que las madres confieren de forma pasiva inmunización a sus hijos a través de la vía transplacentaria. Su estudio evaluó la concentración plasmática materna y del cordón umbilical en función de la concentración de inmunoglobulinas, citocinas y adipocinas, así como la repercusión de la dieta en la microbiota de la madre. Reportaron que el perfil plasmático difería entre la madre y su hijo, con concentraciones más altas de citocinas, IgM, IgG2a, IgE, IgA y leptina en la madre en comparación con el cordón umbilical. Las inmunoglobulinas totales, los subtipos IgG, IgE y la relación Th1/Th2 se correlacionaron de manera positiva en la diada madre-hijo; respecto de los componentes dietéticos los ácidos grasos monoinsaturados, poliinsaturados y la fibra se relacionaron con IgA en el cordón umbilical.

#### Microbiota de la cavidad oral

La salud bucodental de la madre se relaciona con la del neonato por la transmisión vertical de patógenos orales (*A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis*). En teoría, durante el embarazo, la reducción de patógenos orales de la madre podría disminuir o retrasar la colonización de patógenos orales en la cavidad oral del neonato.<sup>106</sup>

Una revisión sistemática señala que se han observado cambios evidentes de la microbiota oral de las mujeres embarazadas, particularmente durante el tercer trimestre, en comparación con las no embarazadas.<sup>106</sup> Existen varios factores relacionados con la colonización inicial del primer

microbioma oral, en particular, el estado de la madre. De ahí que la disbiosis de la microbiota oral en la vida temprana se haya relacionado con caries dental, periodontitis y enfermedades de la mucosa oral. He y su grupo,<sup>107</sup> al analizar mediante secuenciación de ARN 16S multicongel, la microbiota oral de 20 recién nacidos a término por vía vaginal, encontraron un perfil distinto de microbiota oral en neonatos nacidos de madres con diabetes mellitus gestacional en comparación con los nacidos de madres sin esa enfermedad. En el 2019, un grupo de investigadores argumentó que existe una asociación entre la enfermedad periodontal de la madre, el parto prematuro y el bajo peso al nacer. La coexistencia de *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus* spp y *F nucleatum* en muestras orales de las madres, también se encontraron en el líquido amniótico en asociación con trabajo de parto prematuro.<sup>108</sup>

#### Microbiota de líquido amniótico

El líquido amniótico se considera estéril y la existencia de la microbiota es motivo de controversia. Se sugiere que la prevalencia de invasión microbiana a la cavidad amniótica es del 30 al 50% más alta que la detectada por métodos basados en cultivos. Se ha encontrado que en ciertas situaciones, como el parto prematuro y las semanas de gestación reducidas en el momento del parto se asocian con infección bacteriana en el líquido amniótico.<sup>109,110</sup> Winter y coautores<sup>111</sup> llevaron a cabo un estudio en ratones para determinar si el líquido amniótico albergaba una microbiota y lo que encontraron fue que la carga de genes 16S superó la de las crías en comparación con los controles técnicos y encontraron que diferían con *Corynebacterium tuberculostearicum*. Son más abundantes en los perfiles de líquido amniótico; sin embargo, los autores señalan que esta bacteria no se cultivó a partir de líquido amniótico. Se necesitan más investigaciones que permitan esclarecer si el líquido amniótico tiene microbiota viable y





cada uno de los efectos que ésta tiene en la salud perinatal.

### Microbiota de la vagina-útero

El endometrio de una mujer sana se había considerado un ambiente estéril; sin embargo, a través de técnicas de secuenciación se ha descubierto que en las superficies mucosas habita microbiota.<sup>83</sup> La proporción aproximada de la microbiota en el aparato reproductor femenino es de 9% de la carga total en seres humanos.<sup>112</sup> En la actualidad se sabe que la vagina mantiene una microbiota cuantitativamente grande, en comparación con el útero que normalmente está colonizado por una microbiota muy limitada. Los taxones dominantes de la microbiota vaginal son los *Lactobacilos*<sup>82,113</sup> que producen lactato como consecuencia de la fermentación directa o sintrófica del glucógeno que se encuentra en el epitelio apical de la vagina y da como resultado un pH ácido vaginal.<sup>82</sup> La diversidad de los microorganismos está dada, específicamente, por *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners*, *Gardnerella*, *Prevotella*, *Sneathia*, *Atopobium*, *Dialister* y especies *Megasphaera*<sup>112-114</sup> y se ve influido por diferencias en las concentraciones de estrógeno, la pubertad, la menstruación y la actividad sexual en las mujeres.<sup>115</sup> En la cavidad uterina *Lactobacillus* es el que más se encuentra, seguido de *Pseudomonas* y *Acinetobacter*.<sup>112</sup>

Durante el embarazo, diversos factores mediados por cambios hormonales conducen a la modulación inmunológica, cambios en el comportamiento, fisicoquímicos de las mucosas y en el aparato genital, mismos que ejercen acción en la modulación de la estructura y función del microbioma. La microbiota vaginal durante el embarazo es menos rica y diversa en comparación con mujeres no embarazadas.<sup>115</sup> Conforme avanza el embarazo, la microbiota vaginal cambia con un aumento en la abundancia relativa de *Lactobacilos* y disminuyen las especies anaerobias y anaerobias estrictas. Después del

parto disminuyen las especies de *Lactobacilos* y aumentan las bacterias anaerobias, independientemente de las comunidades vaginales durante el embarazo y la etnia.<sup>116</sup>

Algunos datos sugieren que la composición del microbiota uterino puede tener participación en los desenlaces reproductivos: aborto y parto prematuro.<sup>77,117</sup> Se ha observado que los patrones de microbiota en el endometrio que no son dominados por *Lactobacillus* tienen una tasa de implantación más baja y aumento de abortos espontáneos en mujeres en protocolos de fecundación in vitro (FIV). Además, la abundancia relativa de *Pseudomonas* spp y *Flavobacterium* spp eran más abundantes en las mujeres en protocolo de fertilización in vitro y tenían un embarazo exitoso.<sup>117,118</sup>

### Probióticos-prebióticos durante el embarazo

La Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) define a los probióticos como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del huésped. Por su parte, los prebióticos son un sustrato que selectivamente utilizan los microorganismos del huésped al conferirles un beneficio para la salud.<sup>119</sup> Si bien ambos son benéficos para la salud por lo que se refiere a la microbiota de la madre, en diferentes estudios no se ha observado tal efecto benéfico. Gille y colaboradores<sup>120</sup> encontraron que la vía oral de probióticos ingeridos en comparación con el placebo, no aumentó la proporción de la microbiota vaginal normal en mujeres con menos de 12 semanas completas de embarazo a quienes se administraron *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *L. reuteri* RC-14 por vía oral (109 unidades formadoras de colonias) o placebo. Chen y su grupo<sup>121</sup> evaluaron el efecto de los probióticos en la microbiota intestinal y los cambios en las citocinas inflamatorias después de un promedio de 6.7 semanas de administración de probióticos en mujeres em-

barazadas sanas. Observaron que aunque los probióticos tienen efectos inmunomoduladores que ayudan a pasar a un estado inmunológico proinflamatorio en el tercer trimestre, no demostraron que ese efecto se deba a la administración de probióticos, por lo que reportaron que su administración suplementaria no influyó en la composición de la microbiota fecal. Rutten y su equipo<sup>122</sup> investigaron las características de salud de las madres que consumieron probióticos durante el embarazo y los efectos de los éstos en la salud de los hijos durante el primer año de vida. No encontraron diferencias entre las que consumieron probióticos y las que no lo hicieron en cuanto a las semanas de gestación, el peso al nacer, la edad de la madre en el momento del parto, la educación, la etnia de la madre ni los síntomas de enfermedad de los neonatos durante el primer año de vida. En contraste con lo anterior, Davidson y colaboradores<sup>123</sup> evaluaron, sistemáticamente, los efectos de los suplementos de probióticos consumidos solos o en combinación con intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en la prevención de la diabetes mellitus gestacional y encontraron que los probióticos aumentan el riesgo de preeclampsia (4 estudios, 955 mujeres; evidencia de alta calidad).

Los probióticos apenas influyen en el riesgo de cesárea (6 estudios, 1 520 mujeres; pruebas de alta calidad) sin otro beneficio para la salud. No está claro si los probióticos tienen algún efecto en el riesgo de diabetes mellitus gestacional en comparación con el placebo (Riesgo Relativo [RR] medio 0.80; IC95%: 0.54-1.20; seis estudios, 1440 mujeres; evidencia de certeza baja). Baldassarre y su equipo,<sup>124</sup> en su revisión, indicaron que un estudio de cohorte prospectivo demostró que la administración de un suplemento de leche con probióticos durante el embarazo redujo la preeclampsia y el riesgo de parto prematuro. También señalaron que, de acuerdo con las directrices de la Organización Mundial de la Alergia (WAO por sus siglas en inglés) referentes a la prevención de alergias, la

ingesta suplementaria de probióticos solo está indicada en: a) mujeres embarazadas con alto riesgo de tener un hijo alérgico; b) mujeres que amamantan a sus hijos con riesgo de padecer alergias; y c) neonatos con alto riesgo de padecer alergias. Por lo anterior, es recomendable tener cuidado en las recomendaciones de probióticos a mujeres embarazadas.

Martín-Peláez y su grupo,<sup>125</sup> en su revisión sistemática, concluyen que la ingesta de probióticos, prebióticos y simbióticos, sobre todo durante la lactancia, da lugar a efectos benéficos en la microbiota intestinal de los recién nacidos, en particular en los obtenidos por cesárea. De acuerdo con la evidencia encontrada, solo un estudio indica beneficios cuando se consumen probióticos. Los demás estudios refieren no encontrar beneficio alguno ni para la mujer embarazada o el neonato, por lo que se necesitan más ensayos de este tema para poder indicar el consumo de prebiótico y probióticos a esta población.

### Otros factores relacionados

La disbiosis en la madre puede condicionar estrés; de ahí que se proponga que la relación entre el estrés y la inflamación adquiera cada día mayor importancia. Los estudios en roedores han demostrado que el estrés de la madre durante el embarazo se relaciona con aumento de las citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$  e IL-6) de la placenta. Las concentraciones elevadas de IL-1 $\beta$  en las placentas se asociaron con un comportamiento similar a la ansiedad en las crías murinas hembras de madres estresadas en la etapa prenatal. En las crías masculinas el aumento de IL-1 $\beta$  dio como resultado hiperactividad.<sup>92</sup> Además, se ha evidenciado que las concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias de la madre, por una infección viral o bacteriana durante el embarazo, se asocian con mayor riesgo de autismo y esquizofrenia en la descendencia.<sup>126</sup>



Durante el embarazo, en mujeres con obesidad inducida por la dieta, la microbiota intestinal se modifica. El proceso de disbiosis acompaña procesos inflamatorios y alteraciones en las concentraciones de ácidos grasos de cadena corta.<sup>127,128</sup> En la expresión de sus receptores, en sujetos con obesidad, hay una reducción en la cantidad de bacterias de los géneros *Clostridiales*, *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae*, que se producen con predominio de butirato. En mujeres embarazadas y sus fetos el ácido acético es el principal ácido graso de cadena corta. Está demostrado que las concentraciones de ácido acético se asocian con aumento de peso y concentraciones de adiponectina. Por el contrario, las concentraciones de propionato sérico se correlacionan de manera negativa con la leptina. En las mujeres embarazadas con obesidad no solo se observa disminución en la producción de butirato sino también de  $\beta$ -defensina 3, que modifica las propiedades de la barrera intestinal. El butirato actúa en la barrera intestinal a través de la regulación transcripcional de la proteína de uniones estrechas claudina-1, inducción de ocludina y redistribución de la zonulina-1 en las membranas de la célula.<sup>127</sup> También se ha observado que el IMC previo al embarazo y el aumento de peso durante éste contribuye a la variación de la microbiota en la leche humana. En mujeres con peso normal antes del embarazo hay mucho más del género *Bifidobacterium* y mayor diversidad alfa en comparación con el resto de las mujeres.<sup>129</sup>

Al parecer, los mecanismos inmunitarios críticos que controlan la homeostasis y la tolerancia a exposiciones ambientales están modulados por la interacción microorganismo-huésped, sobre todo en los primeros días de vida. Se cree que la colonización temprana con proteobacterias y su reducción consiguiente en el tiempo, es parte del proceso. Una interrupción puede relacionarse con mayor probabilidad de enfermedades neonatales, sobre todo en recién nacidos prematuros. Esto porque se

piensa que las proteobacterias contribuyen a la inflamación asociada con la enfermedad metabólica en adultos. Su papel es fundamental para la preparación del sistema inmunológico innato y adaptativo en etapas tempranas. Un componente de las bacterias gramnegativas que residen en el intestino es la endotoxina lipopolisacárido (LPS); está demostrado que la traslocación de LPS del intestino a la circulación sistémica tiene participación importante en las enfermedades metabólicas.<sup>130</sup> En el estudio experimental en murinos llevado a cabo por Mjaaseth y colaboradores<sup>131</sup> se documentó que una dieta de la madre caracterizada por exceso de vitaminas por arriba de las recomendaciones o un desequilibrio en el contenido de ácido fólico y colina contribuyen a alteraciones en microbiota intestinal y se asocia con fenotipos obesogénicos en crías masculinas y femeninas.

Se ha generado evidencia que una dieta en la madre, alta en verduras, se asocia con un riesgo menor de enfermedad alérgica. En estudios murinos se ha demostrado que una dieta baja en fibra conduce a un agotamiento intergeneracional de la diversidad de la microbiota intestinal que solo se recupera, parcialmente, después de la restitución con una dieta alta en fibra, por eso se propone que una dieta baja en fibra puede contribuir a la pérdida de microorganismos intestinales ancestrales.<sup>132</sup> Se ha observado que la suplementación con vitamina D a la madre durante el embarazo se asocia con menor abundancia de *Clostridium difficile* y *Bifidobacterium*, pero con mayor abundancia de *Bacteroides fragilis* en lactantes de 3 a 6 meses y la ingesta de frutas por parte de la madre durante el embarazo con una mayor abundancia de *Streptococcus* y *Clostridium* en neonatos de seis semanas.

La ingesta de alcohol también ha demostrado efectos en la microbiota. Se ha reportado que conduce a una disminución de la abundancia de *Firmicutes* y a mayor cantidad de filos de

*Actinobacteria* y *Proteobacteria*. La evidencia en humanos también sugiere que el consumo crónico de alcohol causa una disminución de *Bacteroidetes* pero un aumento de *Proteobacteria*, así como una mayor permeabilidad del aparato gastrointestinal.<sup>133</sup> Las poblaciones bacterianas intestinales asociadas con obesidad como *Bacteroides*, *Oscillibacter* y *Blautia* se han visto alteradas en los recién nacidos de madres con mayor ingesta de grasas durante el embarazo, así como en modelos animales donde una dieta alta en grasas durante el embarazo y lactancia se asocia con disbiosis de la microbiota de la descendencia.<sup>134</sup>

La ingesta de fructosa durante el embarazo también se ha evaluado en ratas Wistar y encontrado que afecta la diversidad de la microbiota materna hacia una mayor diversidad, que parece ser lo opuesto a los cambios esperados en un embarazo normal.<sup>135</sup> García I y su grupo<sup>136</sup> señalan que la microbiota materna está determinada por la dieta, sobre todo por la fibra, lípidos y proteínas y que esta puede tener efectos en el establecimiento de la microbiota neonatal.

Los tratamientos con antibióticos durante el embarazo se han relacionado con aumento en la posibilidad de eccema, alergia alimentaria y asma en la descendencia, así como una exposición microbiana limitada.<sup>16,132</sup> Además, en modelos murinos los tratamientos con antibióticos durante el embarazo alteró la composición bacteriana de la microbiota intestinal e indujo lesiones e inflamación intestinal, inhibió la vascularización, proliferación y alteró la barrera intestinal de los ratones recién nacido. Se encontró que los tratamientos con antibióticos suprimen el desarrollo de la microbiota intestinal e interrumpen el desarrollo intestinal en función de la disminución en la cantidad de células calciformes, disminución en la expresión de proteínas de uniones estrechas y del factor de crecimiento del endotelio vascular.<sup>137</sup>

## CONCLUSIONES

En los últimos años, la microbiota ha tenido una gran atención por parte de los investigadores porque la disbiosis se ha relacionado con el surgimiento de diferentes enfermedades y la etapa del embarazo no ha sido la excepción. Se ha encontrado microbiota en diversos tejidos u órganos que anteriormente se creían estériles y con ello se sugiere que todos los cambios que implica el embarazo pueden influir en la microbiota de la madre y el feto, y dependerá de factores ambientales como la nutrición y salud bucal de la madre, infecciones durante el embarazo, enfermedades previas al embarazo, estado nutricional previo y durante esta etapa, exposición a probióticos-prebióticos o simbióticos y tipo de nacimiento, entre otros que tendrán efecto en la salud de la madre durante el embarazo o posteriormente en el recién nacido a corto, mediano y largo plazo. Aún a pesar de las crecientes investigaciones en el área, aún quedan preguntas por resolver para ayudar a solucionar el enigma de los cambios en la diversidad en las diferentes complicaciones del embarazo y si los probióticos tendrán o no efecto en la disminución del riesgo de padecerlas.

## REFERENCIAS

1. Macpherson AJ, de Agüero MG, Ganai-Vonarburg SC. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nat Rev Immunol* 2017; 17 (8): 508-17. doi:10.1038/nri.2017.58
2. Mesa M, Loureiro B, Iglesia I, Fernandez Gonzalez S, Llubra Olivé E, García Algar O et al. The Evolving Microbiome from Pregnancy to Early Infancy: A Comprehensive Review. *Nutrients* 2020; 12 (1): 133. doi:10.3390/nu12010133
3. Coscia A, Bardanzellu F, Caboni E, Fanos V, Peroni D. When a Neonate Is Born, So Is a Microbiota. *Life: (Basel)* 2021; 11: (2): 148. doi:10.3390/life11020148
4. Ganai S, Fuhrer T, Gomez M. Maternal microbiota and antibodies as advocates of neonatal health. *Gut Microbes*. 2017; 8: (5): 479-85. doi:10.1080/19490976.2017.1299847
5. Solt I. The human microbiome and the great obstetrical syndromes: a new frontier in maternal-fetal medicine. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29 (2): 165-75. doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.04.024



6. Macpherson A, de Agüero M, Ganal-Vonarburg S. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: (8): 508-17. doi:10.1038/nri.2017.58
7. Al Z, Eberl G. Imprinting of the immune system by the microbiota early in life. *Mucosal Immunol* 2020; 13: 183-89 <https://doi.org/10.1038/s41385-020-0257-y>
8. Younge N, McCann J, Ballard J, Plunkett C, Akhtar S, Araújo F, Murtha A, Brandon D, Seed P. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice. *JCI Insight* 2019; 4 (19): e127806. doi:10.1172/jci.insight.127806
9. Ratsika A, Codagnone MC, O'Mahony S, Stanton C, Cryan JF. Priming for Life: Early Life Nutrition and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Nutrients* 2021; 13: 423. <https://doi.org/10.3390/nu13020423>
10. Kozyrskiy AL, Kalu R, Koleva PT, Bridgman SL. Fetal programming of overweight through the microbiome: boys are disproportionately affected. *J Dev Orig Health Dis* 2016; 7 (1): 25-34. doi:10.1017/S2040174415001269
11. Galley JD, Bailey M, Kamp Dush C, Schoppe-Sullivan S, Christian LM. Maternal obesity is associated with alterations in the gut microbiome in toddlers. *PLoS One* 2014; 9 (11): e113026. doi:10.1371/journal.pone.0113026
12. Soderborg TK, Carpenter CM, Janssen RC, Weir TL, Robertson CE, et al. Gestational diabetes is uniquely associated with altered early seeding of the infant gut microbiota. *Front. Endocrinol* 2020; 11: 603021. doi:10.3389/fendo.2020.603021
13. Kozyrskiy AL, Kalu R, Koleva PT, Bridgman SL. Fetal programming of overweight through the microbiome: boys are disproportionately affected. *J Dev Orig Health Dis* 2016; 7 (1): 25-34. doi:10.1017/S2040174415001269
14. Kozyrskiy AL, Sloboda DM. Perinatal programming of gut microbiota and immunity. *J Dev Orig Health Dis* 2016; 7 (1): 2-4. doi:10.1017/s2040174415007916
15. Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Wydau-Dematteis S. The developing gut microbiota and its consequences for health. *J Dev Orig Health Dis* 2018; 9 (6): 590-97. doi:10.1017/S2040174418000119
16. Abrahamsson TR, Wu RY, Jenmalm MC. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. *Pediatr Res* 2015; 77 (1-2): 214-19. doi:10.1038/pr.2014.165
17. Bolte EE, Moorshead D, Aagaard KM. Maternal and early life exposures and their potential to influence development of the microbiome. *Genome Med* 2022; 14 (1): 4. doi:10.1186/s13073-021-01005-7
18. Mandal S, Godfrey KM, McDonald D, et al. Fat and vitamin intakes during pregnancy have stronger relations with a pro-inflammatory maternal microbiota than does carbohydrate intake. *Microbiome* 2016 ; 4 (1): 55. doi:10.1186/s40168-016-0200-3
19. Chu DM, Antony KM, Ma J, et al. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Med* 2016; 8 (1): 77. doi:10.1186/s13073-016-0330-z
20. Kuperman AA, Koren O. Antibiotic use during pregnancy: how bad is it? *BMC Med.* 2016; 14 (1): 91. doi:10.1186/s12916-016-0636-0
21. Neu J. Developmental aspects of maternal-fetal, and infant gut microbiota and implications for long-term health. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2015; 1: 6. doi:10.1186/s40748-015-0007-4
22. Bolte EE, Moorshead D, Aagaard KM. Maternal and early life exposures, and their potential to influence development of the microbiome. *Genome Med* 2022; 14 (1): 4. doi:10.1186/s13073-021-01005-7
23. Romero Herrero D, Andreu Domingo A. Vaginosis bacteriana. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2016; 34: 14-18. doi:10.1016/s0213-005x (16)30214-2
24. Hasain Z, Mokhtar NM, Kamaruddin NA, Mohamed Ismail NA, Razalli NH, Gnanou JV, et al. Gut microbiota and gestational diabetes mellitus: a review of host-gut microbiota interactions and their therapeutic potential. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 188. doi:10.3389/fcimb.2020.00188
25. Fox C, Eichelberger K. Maternal microbiome and pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 2015; 104 (6): 1358-63. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.09.037
26. Wang J, Gu X, Yang J, Wei Y, Zhao Y. Gut microbiota dysbiosis and increased plasma LPS and TMAO levels in patients with preeclampsia. *Front Cell Infect Microbiol* 2019; 9: 409. doi:10.3389/fcimb.2019.00409
27. Ansari A, Bose S, You Y, Park S, Kim Y. Molecular Mechanism of Microbiota Metabolites in Preterm Birth: Pathological and Therapeutic Insights. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (15): 8145. doi:10.3390/ijms22158145
28. Mora-Janiszewska O, Faryniak-Zuzak A, Darmochwał-Kolarz D. Epigenetic Links between Microbiota and Gestational Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (3): 1831. doi:10.3390/ijms23031831
29. Fernandez-Gonzalez S, Ortiz-Arrabal O, Torrecillas A, Pérez-Cruz M, Chueca N, Gómez-Roig MD, et al. Study of the fetal and maternal microbiota in pregnant women with intrauterine growth restriction and its relationship with inflammatory biomarkers. *Medicine.* 2020; 99 (46): e22722. doi:10.1097/MD.00000000000022722
30. Dunlop AL, Mulle JG, Ferranti EP, Edwards S, Dunn AB, Corwin EJ. Maternal Microbiome and Pregnancy Outcomes That Impact Infant Health. *Adv Neonatal Care.* 2015; 15 (6): 377-85. doi:10.1097/ANC.0000000000000218
31. Alshairi NA. The Infant Gut Microbiota and Risk of Asthma: The Effect of Maternal Nutrition during Pregnancy and Lactation. *Microorganisms.* 2020; 8 (8): 1119. doi:10.3390/microorganisms8081119
32. Li X, Yu D, Wang Y, Yuan H, Ning X, Rui B, et al. The Intestinal Dysbiosis of Mothers with Gestational Diabetes Mellitus: (GDM) and Its Impact on the Gut Microbiota of Their Newborns. Chen T, editor. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2021; 2021: 1-12. doi:10.1155/2021/3044534



33. Neri C, Serafino E, Morlando M, Familiari A. Microbiome and Gestational Diabetes: Interactions with Pregnancy Outcome and Long-Term Infant Health. Goebel CS, editor. *J Diabetes Res* 2021; 2021: 1–10. doi:10.1155/2021/9994734
34. Ahmadian E, Rahbar Saadat Y, Hosseiniyan Khatibi SM, Nariman-Saleh-Fam Z, Bastami M, Zununi Vahed F, et al. Pre-Eclampsia: Microbiota possibly playing a role. *Pharmacol Res* 2020; 155: 104692. doi:10.1016/j.phrs.2020.104692.
35. Prince AL, Ma J, Kannan PS, Alvarez M, Gisslen T, Harris RA, et al. The placental membrane microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214 (5): 627.e1-627.e16. doi:10.1016/j.ajog.2016.01.193
36. Vinturache AE, Gyamfi-Bannerman C, Hwang J, Mysorekar IU, Jacobsson B. Maternal microbiome. A pathway to pre-term birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21 (2): 94–9. doi:10.1016/j.siny.2016.02.004
37. Wang J, Zheng J, Shi W, Du N, Xu X, Zhang Y, et al. Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus. *Gut* 2018; 67 (9): 1614-25. doi:10.1136/gutjnl-2018-315988
38. Chernikova DA, Koestler DC, Hoen AG, Housman ML, Hibberd PL, Moore JH, et al. Fetal exposures and perinatal influences on the stool microbiota of premature infants. *J Matern Neonatal Med* 2016; 29 (1): 99-105. doi:10.3109/14767058.2014.987748
39. Ponzio V, Fedele D, Goitre I, Leone F, Lezo A et al Diet-Gut Microbiota Interactions and Gestational Diabetes Mellitus: (GDM). *Nutrients* 2019; 11: 330. doi:10.3390/nu11020330
40. Yang H Guo R, Li S, et al. Systematic analysis of gut microbiota in pregnant women and its correlations with individual heterogeneity. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2020; 6 (1): 32. doi:10.1038/s41522-020-00142-y
41. Di Simone, Nicoletta, et al. Recent insights on the maternal microbiota: impact on pregnancy outcomes. *Frontiers in Immunology* 2020; 11: 528202. doi:10.3389/fimmu.2020.528202
42. Zacaró AS, Collado MC, Go mez-Gallego C, Flinck H, Aittoniemi J, Isolauri E, et al. Pregestational overweight and obesity are associated with differences in gut microbiota composition and systemic inflammation in the third trimester. *PLoS ONE* 2018; 13 (7): e0200305. doi:10.1371/journal.pone.0200305
43. Sakurai K, Kato T, Tanabe H, Taguchi-Atarashi N, Sato Y, Eguchi A, Watanabe M, Ohno H, Mori C. Association between gut microbiota composition and glycoalbumin level during pregnancy in Japanese women: Pilot study from Chiba Study of Mother and Child Health. *J Diabetes Investig* 2020; 11 (3): 699-706. doi:10.1111/jdi.13177
44. Kapourchali, Fatemeh Ramezani, and Gail AM Cresci. Early-Life Gut Microbiome. The Importance of Maternal and Infant Factors in Its Establishment. *Nutrition in Clinical Practice*. 2020; 35 (3), 386-405. doi:10.1002/ncp.10490
45. Robinson A, Fiechtner L, Roche B, Ajami N, Petrosino J, Camargo C et al. Association of maternal gestational weight gain with the infant fecal microbiota. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65 (5): 509-515. doi:10.1097/MPG.0000000000001566
46. Abrahamsson, Thomas R., Richard You Wu, Jenmalm MC. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. *Pediatric Research* 2015; 77: (1): 214-19. doi:10.1038/pr.2014.165
47. Walker R, Clemente J, Peter I, Loos R. The prenatal gut microbiome: are we colonized with bacteria in utero? *Pediatric Obesity* 2017; 12: 3-17. doi:10.1111/ijpo.12217
48. Hu J, Nomura Y, Bashir A, Fernandez-Hernandez H, Itzkowitz S, et al. Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. *PLoS ONE* 2013; 8 (11): e78257. doi:10.1371/journal.pone.0078257
49. Grech A, Collins C, Holmes A, Lal R, Duncanson K, Taylor R, Gordon A. Maternal exposures and the infant gut microbiome: a systematic review with meta-analysis. *Gut Microbes* 2021; 13: (1): 1-30. doi:10.1080/19490976.2021.1897210
50. Singh A, Mahima M. Neonatal microbiome—a brief review. *J Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2020; 33 (22): 3841-48. doi:10.1080/14767058.2019.1583738
51. Yao Y, Cai X, Ye Y, Wang F, Chen F, Zheng C. The Role of Microbiota in Infant Health: From Early Life to Adulthood. *Front. Immunol* 2021; 12: 708472. doi:10.3389/fimmu.2021.708472
52. Miko E, Csaszar A, Bodis J, Kovacs K. The Maternal-Fetal Gut Microbiota Axis: physiological changes, dietary influence, and modulation possibilities. *Life (Basel)* 2022; 12: (3): 424. doi:10.3390/life12030424
53. Nuriel-Ohayon M, Neuman Hand Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Front Microbiol* 2016; 7: 1031. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01031>
54. Edwards S, Cunningham S, Dunlop A, Corwin E. The maternal gut microbiome during pregnancy. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2017; 42: (6): 310-17. doi:10.1097/NMC.0000000000000372
55. Siena M, Laterza L, Matteo M, Mignini I, Schepis T, et al. Gut and reproductive tract microbiota adaptation during pregnancy: new insights for pregnancy-related complications and therapy. *Microorganisms* 2021; 9: (3): 473. doi:10.3390/microorganisms9030473
56. Chung, Seon-Yoon, Ravel J, Regan M. Clinical relevance of gastrointestinal microbiota during pregnancy: A primer for nurses. *Biological Research for Nursing* 2018; 20: (1): 84-102. doi: 10.1177/1099800417732412
57. Buffington, Shelly A., et al. Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. *Cell*. 2016; 165: (7): 1762-1775. doi:10.1016/j.cell.2016.06.001
58. Chu D, Valentine G, Seferovic M, Aagaard K. The Development of the Human Microbiome. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2019; 48 (3): 357-375. doi:10.1016/j.gtc.2019.04.004



59. Gohir W, Whelan F, Surette M, Moore C, Schertzer J, Sloboda D. Pregnancy-related changes in the maternal gut microbiota are dependent upon the mother's periconceptional diet. *Gut Microbes*. 2015; 6: (5): 310-20. doi:10.1080/19490976.2015.1086056.
60. You Y-A, Yoo JY, Kwon EJ and Kim YJ. Blood Microbial Communities During Pregnancy Are Associated With Preterm Birth. *Front. Microbiol* 2019; 10: 1122. doi:10.3389/fmicb.2019.01122
61. Valentine, Gregory, et al. Relationships between perinatal interventions, maternal-infant microbiomes, and neonatal outcomes. *Clinics in Perinatology*. 2018; 45 (2): 339-355. doi:10.1016/j.clp.2018.01.008
62. Underwood, Mark A., et al. Dysbiosis intestinal neonatal. *Journal of Perinatology*. 2020; 40 (11): 1597-1608. doi.org/10.1038/s41372-020-00829-2
63. Rautava, Samuli. Microbial composition of the initial colonisation of newborns. *Gut microbiome: functional aspects in health and disease.*: 2017; 88: 11-22. doi:10.1159/000455209
64. Drell, Tiina, et al.: The influence of different maternal microbial communities on the development of infant gut and oral microbiota. *Scientific reports*. 2017; 7 (1): 1-9. doi:10.1038/s41598-017-09278-y
65. Hill, Cian J., et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET cohort. *Microbiome*. 2017; 5 (1): 1-18. doi 10.1186/s40168-016-0213-y
66. Zhang Z, Xue C, Ju M, Guo J, Wang M, Yi S, Yi X. Maternal gut dysbiosis alters offspring microbiota and social interactions. *Microorganisms*. 2021 Aug 15; 9 (8): 1742. doi:10.3390/microorganisms9081742
67. Su M, Nie Y, Shao R, Duan S, Jiang Y, Wang M, et al. Diversified gut microbiota in newborns of mothers with gestational diabetes mellitus. *PLoS ONE*. 2018; 13 (10): e0205695. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205695>
68. Chen, Ting y otros. Gestational diabetes mellitus is associated with neonatal gut microbiota and metabolome. *BMC Medicine*. 2021; 19 (1): 1-10. doi:10.1186/s12916-021-01991-w
69. Crusell, Mie Korslund Wiinblad, et al. Gestational diabetes is associated with changes in gut microbiota composition in the third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome* 2018; 6 (1): 1-19. doi: 10.1186/s40168-018-0472-x
70. Mirpuri, Julie y Josef Neu. Maternal microbial factors affecting the foetus and subsequent offspring. *Seminars in Perinatology*. 2021; 45: 6. doi :10.1016/j.semperi.2021.151449
71. Vuillermir, Peter J., et al. "The maternal microbiome during pregnancy and allergic disease in the offspring." *Seminars in immunopathology*.2017; 39: 6. doi 10.1007/s00281-017-0652-y
72. Gao, Yuan, et al. The maternal gut microbiome during pregnancy and offspring allergy and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021; 148 (3): 669-678. doi:10.1016/j.jaci.2021.07.011
73. Nyangahu DD, Jaspan HB. Influence of maternal microbiota during pregnancy on infant immunity. *Clin Exp Immunol* 2019; 198 (1): 47–56. doi:10.1111/cei.13331
74. Sohn K, Underwood MA. Prenatal and postnatal administration of prebiotics and probiotics. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017; 22 (5): 284–9. doi:10.1016/j.siny.2017.07.002.
75. Castanys-Muñoz E, Martin MJ, Vazquez E. Building a Beneficial Microbiome from Birth. *Adv Nutr*. 2016; 7 (2): 323–30. doi:10.3945/an.115.010694
76. Forsgren M, Isolauri E, Salminen S, Rautava S. Late preterm birth has direct and indirect effects on infant gut microbiota development during the first six months of life. *Acta Paediatr*. 2017; 106 (7): 1103–9. doi:10.1111/apa.13837.
77. Grewal K, MacIntyre DA, Bennett PR. The reproductive tract microbiota in pregnancy. *Biosci Rep*. 2021; 41 (9): BSR20203908. doi:10.1042/BSR20203908
78. Senn V, Bassler D, Choudhury R, Scholkmann F, Righini-Grunder F, Vuille-dit-Bille recién nacido, et al. Microbial Colonization From the Fetus to Early Childhood—A Comprehensive Review. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 573735. doi:10.3389/fcimb.2020.573735
79. Moriana L, Mach N. Influencia de la gestación, el parto y el tipo de lactancia sobre la microbiota intestinal del neonato. *Acta Pediatr Esp*.2014; 72 (2): 37-44. <https://www.actapediatrica.com/images/pdf/Volumen-72---Numero-2---Febrero-2014.pdf>
80. Sakwinska O, Foata F, Berger B, Brüssow H, Combremont S, Mercenier A, et al. Does the maternal vaginal microbiota play a role in seeding the microbiota of neonatal gut and nose? *Benef Microbes*. 2017; 8 (5): 763–78. doi:10.3920/BM2017.0064
81. Nunez N, Réot L, Menu E. Neonatal Immune System Ontogeny: The Role of Maternal Microbiota and Associated Factors. How Might the Non-Human Primate Model Enlighten the Path? *Vaccines*. 2021; 9 (6): 584. doi:10.3390/vaccines9060584
82. Wolfarth AA, Smith TM, VanInsberghe D, Dunlop AL, Neish AS, Corwin EJ, et al. A Human Microbiota-Associated Murine Model for Assessing the Impact of the Vaginal Microbiota on Pregnancy Outcomes. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 570025. doi:10.3389/fcimb.2020.570025
83. 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.
84. Kim G, Bae J, Kim MJ, Kwon H, Park G, Kim S-J, et al. Delayed Establishment of Gut Microbiota in Infants Delivered by Cesarean Section. *Front Microbiol* . 2020; 11: 2099. doi:10.3389/fmicb.2020.02099
85. Coelho GDP, Ayres LFA, Barreto DS, Henriques BD, Prado MRMC, Passos CM Dos. Acquisition of microbiota according to the type of birth: an integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2021; 29: e3446. doi:10.1590/1518.8345.4466.3446.

86. Korpela K. Impact of Delivery Mode on Infant Gut Microbiota. *Ann Nutr Metab.* 2021; 77 (Suppl. 3): 11–9. doi:10.1159/000518498
87. Hoang DM, Levy EI, Vandenplas Y. The impact of Caesarean section on the infant gut microbiome. *Acta Paediatr.* 2021; 110 (1): 60–7. doi:10.1111/apa.15501.
88. Raspini B, Vacca M, Porri D, De Giuseppe R, Calabrese FM, Chieppa M, et al. Early Life Microbiota Colonization at Six Months of Age: A Transitional Time Point. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 590202. doi:10.3389/fcimb.2021.590202
89. Reyman M, van Houten MA, van Baarle D, Bosch AATM, Man WH, Chu MLJN, et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun.* 2019; 10 (1): 4997. doi:10.1038/s41467-019-13014-7.
90. Qureshi F, Edhi F, Ozga A. The Impact of Delivery Mode on the Human Microbiome: A Global Perspective. *Mako NSU Undergrad Student J.* 2022; 1. <https://nsuworks.nova.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1033&context=mako/>
91. Parnell L, Briggs C, Mysorekar I. Maternal microbiomes in preterm birth: Recent progress and analytical pipelines. *Seminars in Perinatology.* 2017; 41 (7): 392-400. doi:10.1053/j.semperi.2017.07.010
92. Chen H, Gur T. Intrauterine Microbiota: Missing, or the Missing Link? *Trends in Neurosciences.* 2019; 42 (6): 402-413. doi:10.1016/j.tins.2019.03.008
93. Beckers, Kalie F., and Jenny L. Sones. Maternal microbiome and the hypertensive disorder of pregnancy, preeclampsia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2020; 318: (1): H1-H10. doi:10.1152/ajpheart.00469.2019
94. Dudley, D. J. The placental microbiome: yea, nay or maybe?. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2020; 127: (2): 170. Doi: 10.1111/1471-0528.15896
95. Aagaard K, Ma J, Antony K, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014; 6: (237): 237ra65. doi:10.1126/scitranslmed.3008599.
96. Zakis D, Paulissen E, Kornete L, Kaan A, Nicu E, Zaura E. The evidence for placental microbiome and its composition in healthy pregnancies: A systematic review. *Journal of Reproductive Immunology* 2022; 149: 103455. doi.org/10.1016/j.jri.2021.103455
97. Pelzer E, Gomez-Arango LF, Barrett HL, Nitert MD. Review: Maternal health and the placental microbiome. *Placenta* 2017; 54: 30-37. doi:10.1016/j.placenta.2016.12.003
98. Farooqi H, Kim K, Kausar F, Muhammad J, Bukhari H, Choi K. Frequency and Molecular Characterization of *Staphylococcus aureus* from Placenta of Mothers with Term and Preterm Deliveries. *Life: (Basel)* 2022; 12: (2): 257. doi:10.3390/life12020257
99. Yao Y, Cai X, Chen C, Fang H, Zhao Y, Fei W, Chen F, Zheng C. The Role of Microbiomes in Pregnant Women and Offspring: Research Progress of Recent Years. *Front Pharmacol* 2020; 11: 643. doi:10.3389/fphar.2020.00643.
100. Tang N, Luo Z-C, Zhang L, Zheng T, Fan P, Tao Y and Ouyang F. The Association Between Gestational Diabetes and Microbiota in Placenta and Cord Blood. *Front Endocrinol* 2020; 11: 550319. doi:10.3389/fendo.2020.550319
101. Antony K, Ma J, Mitchell K, Racusin D, Versalovic J, Aagaard K. The preterm placental microbiome varies in association with excess maternal gestational weight gain. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: (5): 653.e1-16. doi:10.1016/j.ajog.2014.12.041
102. Bassols J, Serino M, Carreras-Badosa G, Burcelin R, Blasco-Baque V, Lopez-Bermejo A, Fernandez-Real JM. Gestational diabetes is associated with changes in placental microbiota and microbiome. *Pediatr Res* 2016; 80 (6): 777-784. doi:10.1038/pr.2016.155
103. Zheng J, Xiao X, Zhang Q, Mao L, Yu M, Xu J. The Placental Microbiome Varies in Association with Low Birth Weight in Full-Term Neonates. *Nutrients* 2015; 7 (8): 6924-37. doi:10.3390/nu7085315
104. Vander Haar EL, Wu G, Gyamfi-Bannerman C, et al. Microbial analysis of umbilical cord blood reveals novel pathogens associated with stillbirth and early preterm birth. *mBio* 2022; 13 (5): e0203622. doi:10.1128/mbio.02036-22
105. Rio-Aige K, Azagra-Boronat I, Massot-Cladera M, Selma-Royo M, Parra-Llorca A, et al. Association of maternal microbiota and diet in cord blood cytokine and immunoglobulin profiles. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (4): 1778. doi:10.3390/ijms22041778
106. Jang, Hoonji, et al. Oral microflora and pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports* 2021; 11 (1): 1-31. doi:10.1038/s41598-021-96495-1
107. He Z, Wu J, Xiao B, Xiao S, Li H, Wu K. The initial oral microbiota of neonates among subjects with gestational diabetes mellitus. *Frontiers in Pediatrics* 2019; 7: 513. doi:10.3389/fped.2019.00513
108. Dunlop A, Knight A, Satten G, Cutler A, Wright M, Mitchell R et al. Stability of the vaginal, oral, and gut microbiota across pregnancy among African American women: the effect of socioeconomic status and antibiotic exposure. *PeerJ* 2019; 7: e8004. doi:10.7717/peerj.8004
109. Urushiyama D, Suda W, Ohnishi E, Araki R, Kiyoshima C, Kurakazu M, et al. Microbiome profile of the amniotic fluid as a predictive biomarker of perinatal outcome. *Scientific Reports* 2017; 22: 7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11699-8>
110. Neu J. The microbiome during pregnancy and early postnatal life. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2016; 21 (6): 373-9. doi:10.1016/j.siny.2016.05.001
111. Winters AD, Romero R, Greenberg JM, et al. Does the Amniotic Fluid of Mice Contain a Viable Microbiota? *Front Immunol* 2022; 13: 820366. <https://doi:10.3389/fimmu.2022.820366>
112. Mei C, Yang W, Wei X, Wu K and Huang D. The Unique Microbiome and Innate Immunity During Pregnancy. *Front. Immunol* 2019; 10: 2886. doi:10.3389/fimmu.2019.02886



113. Kumar M, Murugesan S, Singh P, Saadaoui M, Elhag DA, Terranegra A, Kabeer BSA, Marr AK, Kino T, Brummaier T, McGready R, Nosten F, Chaussabel D and Al Khodor S. Vaginal Microbiota and Cytokine Levels Predict Preterm Delivery in Asian Women. *Front. Cell. Infect. Microbiol* 2021; 11: 639665. doi:10.3389/fcimb.2021.639665
114. Gupta P, Singh M, Goyal K. Diversity of Vaginal Microbiome in Pregnancy: Deciphering the Obscurity. *Front Public Health*. 2020; 8: 326. doi:10.3389/fpubh.2020.00326.
115. Heil, Babiche A, Dale L, Paccamonti, Jenny L. Sones. Role for the mammalian female reproductive tract microbiome in pregnancy outcomes. *Physiological Genomics* 2019; 51 (8): 390-399. doi:10.1152/physiolgenomics.00045.201
116. Al-Nasiry S, Ambrosino E, Schlaepfer M, Morr  SA, Wieten L, Voncken JW, Spinelli M, Mueller M and Kramer BW. The Interplay Between Reproductive Tract Microbiota and Immunological System in Human Reproduction. *Front. Immunol* 2020; 11: 378. doi:10.3389/fimmu.2020.00378
117. Heil BA, Paccamonti DL, Sones JL. Role for the mammalian female reproductive tract microbiome in pregnancy outcomes. *Physiol Genomics*. 2019; 51 (8): 390-399. doi:10.1152/physiolgenomics.00045.2019
118. Baker JM, Chase DM and Herbst-Kralovetz MM. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? *Front. Immunol* 2018; 9: 208. doi:10.3389/fimmu.2018.00208
119. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics: (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17 (11): 687–701. doi:10.1038/s41575-020-0344-2.
120. Gille C, B er B, Marschal M, Urschitz MS, Heinecke V, Hund V, et al. Effect of probiotics on vaginal health in pregnancy. EFFPRO, a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215 (5): 608.e1-608.e7. doi:10.1016/j.ajog.2016.06.021
121. Chen Y, Li Z, Tye KD, Luo H, Tang X, Liao Y, et al. Probiotic supplementation during human pregnancy affects the gut microbiota and immune status. *Front Cell Infect Microbiol* 2019; 9. doi:10.3389/fcimb.2019.0025
122. Rutten N, Van der Gugten A, Uiterwaal C, Vlieger A, Rijkers G, et al. Maternal use of probiotics during pregnancy and effects on their offspring's health in an unselected population. *Eur J Pediatr* 2016; 175 (2): 229-35. doi:10.1007/s00431-015-2618-1
123. Davidson SJ, Barrett HL, Price SA, Callaway LK, Dekke, et I. Probiotics for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 19: 4 (4): CD009951. doi:10.1002/14651858.CD009951.pub3
124. Baldassarre M, Palladino V, Amoruso A, Pindinelli S, Mastromarino P, et al. Rationale of probiotic supplementation during pregnancy and neonatal period. *Nutrients* 2018; 10 (11): 1693. doi:10.3390/nu10111693
125. Martín-Peláez S, Cano-Ibáñez N, Pinto-Gallardo M, Amezcua-Prieto C. The impact of probiotics, prebiotics, and synbiotics during pregnancy or lactation on the intestinal microbiota of children born by cesarean section: A systematic review. *Nutrients* 2022; 14 (2): 341. doi:10.3390/nu14020341
126. Pronovost G, Hsiao E. Perinatal Interactions between the Microbiome, Immunity, and Neurodevelopment. *Immunity*. 2019; 50 (1): 18-36. doi:10.1016/j.immuni.2018.11.016
127. Zietek M, Celewicz Z, Szczuko M. Short-Chain fatty acids, maternal microbiota and metabolism in pregnancy. *Nutrients* 2021; 13: 1244. doi.org/10.3390/nu13041244
128. Zhou L, Xiao X. The role of gut microbiota in the effects of maternal obesity during pregnancy on offspring metabolism. *Biosci Rep*. 2018; 38 (2): BSR20171234. doi:10.1042/BSR20171234
129. Cort s-Mac as, E.; Selma-Royo, M.; Martínez-Costa, C.; Collado, M.C. Breastfeeding Practices Influence the Breast Milk Microbiota Depending on Pre-Gestational Maternal BMI and Weight Gain over Pregnancy. *Nutrients*. 2021; 13: 1518. doi.org/10.3390/nu13051518
130. Mulligan C, Friedman J. Maternal modifiers of the infant gut microbiota: metabolic consequences. *Journal of Endocrinology*. 2017; 235 (1): R1-R12. doi:10.1530/JOE-17-0303
131. Mjaaseth UN, Norris JC, Aardema NDJ, Bunnell ML, et al. Excess vitamins or imbalance of folic acid and choline in the gestational diet alter the gut microbiota and obesogenic effects in wistar rat offspring. *Nutrients* 2021; 13: 4510. doi:10.3390/nu13124510
132. Gao Y, Nanan R, Macia L, et al. The maternal gut microbiome during pregnancy and offspring allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148 (3): 669-678. doi:10.1016/j.jaci.2021.07.011
133. Wang, Y.; Xie, T.; Wu, Y.; Liu, Y.; Zou, Z.; Bai, J. Impacts of Maternal Diet and Alcohol Consumption during Pregnancy on Maternal and Infant Gut Microbiota. *Biomolecules*. 2021; 11: 369. doi:10.3390/biom11030369
134. Bhagavata S, Raipuria M, Bahari H, Kaakoush NO, et al. Impacts of diet and exercise on maternal gut microbiota are transferred to offspring. *Front Endocrinol* 2018; 9: 716. doi:10.3389/fendo.2018.00716
135. Astbury S, Song A, Zhou M, Nielsen B, Hoedl A, et al. High fructose intake during pregnancy in rats influences the maternal microbiome and gut development in the offspring. *Front. Genet*. 2018; 9: 203. doi:10.3389/fgene.2018.00203
136. García I, Selma M, González S, Parra A, Martínez C, Collado M. Distinct maternal microbiota clusters are associated with diet during pregnancy: impact on neonatal microbiota and infant growth during the first 18 months of life. *Gut Microbes* 2020; 11: (4): 962-978. doi:10.1080/19490976.2020.1730294.
137. Chen C-M, Chou H-C and Yang Y-CSH. Maternal antibiotic treatment disrupts the intestinal microbiota and intestinal development in neonatal mice. *Front. Microbiol* 2021; 12: 684233. doi:10.3389/fmicb.2021.684233