

Microbioma y complicaciones del embarazo

Dres. David Martín Del Campo ¹, Jeiv Vicente Gómez Marín ², Carlos Ramón Cabrera Lozada ³, Pedro Faneite Antique ⁴

DOI: <https://doi.org/10.59542/CRANM.2025. XXXII.8>

ORCID: 0000-0001-9316-6365¹

ORCID: 0000-0003-4833-5160²

ORCID: 0000-0002-3133-5183³

ORCID: 0000-0003-1924-7663⁴

¹M.D. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Coordinador de Sala de Partos y Perinatología, Clínica El Ávila. Profesor invitado del programa de especialización en Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela.

²M.Sc. en bioética, especialista en obstetricia y ginecología, medicina materno fetal. Coordinador de investigación del programa de especialización en medicina materno fetal. Universidad Central de Venezuela.

³MD.PhD. Especialista en obstetricia y ginecología. Director fundador emérito del programa de especialización en medicina materno fetal. Universidad Central de Venezuela. Miembro Correspondiente Nacional puesto 16 de la Academia Nacional de Medicina.

⁴Especialista en obstetricia y ginecología. Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela. Profesor Titular. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Director fundador del programa de especialización de Perinatología, Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara”, Puerto Cabello, Universidad de Carabobo.

RESUMEN

Ante la situación actual en los indicadores de salud perinatal en Venezuela, se deben implementar estrategias en profilaxis y terapéutica de complicaciones en el embarazo. El concepto del microbioma perinatal, y el estudio de las distintas microbiotas en el binomio madre-feto durante el embarazo y la lactancia, principalmente la intestinal, ha permitido establecer el rol y mecanismos involucrados de la disbiosis en complicaciones del embarazo, principalmente la diabetes gestacional y los estados hipertensivos del embarazo, así como el nexo con la programación fetal y su regulación epigenética, el exposoma, el origen fetal de las enfermedades del adulto, la inmunología alterada en las complicaciones de la gestación, la activación inmune materna y el síndrome de respuesta inflamatoria fetal. La evidencia es limitada en cuanto a los beneficios globales sobre la salud materna y del feto-neonato de recomendar el uso rutinario durante el embarazo y la lactancia de probióticos, prebióticos y simbióticos.

Palabras clave: Microbioma, embarazo, complicaciones.

SUMMARY

Due the current status on perinatal health indicators in Venezuela, strategies targeted to prophylaxis and therapeutics on pregnancy complications should be enforced. The perinatal microbiome notion, and the study on the diverse microbiotas in the mother-fetus binomial, mainly in the gut, has allowed to stablish the role and involved mechanisms involved in dysbiosis and pregnancy complications, mostly on gestational diabetes and hypertensive states of pregnancy, as well as the nexus with fetal programming and its epigenetic regulation, the exposome, the fetal origins on adult diseases, the altered immunology on pregnancy complications, immune maternal activation, and the fetal inflammatory response syndrome. The evidence is limited over the global benefits on maternal and the fetus-newborn's health on

recommending the routine use of probiotics, prebiotics and symbiotics on pregnancy and breastfeeding.

Keywords: Microbiome, complications, pregnancy.

INTRODUCCIÓN

Uno de los mayores desafíos para la obstetricia y medicina materno fetal en Venezuela, es la reducción de las cifras en indicadores de salud relacionados con la atención y cuidado preconcepcional, prenatal y posnatales, tales como la razón de mortalidad materna (RMM), la tasa de mortalidad perinatal (TMP), tasa de muerte fetal (TMF), tasa de mortalidad neonatal (TMN), los cuales inciden sobre la tasa de mortalidad infantil (< 1 año de vida) y la tasa de mortalidad en niños < 5 años, las cuales están alejados de las metas establecidas para alcanzar los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de la Organización de Naciones Unidas (ONU) para el año 2030 (1).

Las cifras de indicadores de salud perinatal como la RMM, la TMP, la TMF y la TMN en centros del tercer nivel de atención materna a nivel nacional, como en la Maternidad “Concepción Palacios” (MCP), ubicada en Caracas, Distrito Capital son de 3 a 4 veces más elevadas que las metas establecidas para el año 2030 (1). Para la agenda 2016-2030 de la ONU (7), dentro del ODS 3, están la meta de una RMM < 70 x 100 000 nacidos vivos (NV), mientras que la meta para la MN, es una TMN < 12 x 1 000 NV y para la mortalidad en niños < 5 años es una tasa < 25 x 1 000 NV (7).

Si bien no están dentro de los ODS de la ONU, el Grupo Inter-Agencias de la ONU para la Estimación de la Mortalidad Infantil (IGME) de la ONU, así como la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), han establecido una meta para alcanzar a nivel global una TMF < 12 x 1 000 nacimientos para el año 2030. Es razonable establecer que una TMP global como

meta plausible sería $< 12 \times 1\,000$ nacimientos, y que el valor de la TMP global debe estar entre el valor de la tasa de MF y la tasa de MN global (1).

Dentro de las estrategias a desarrollar para mejorar la calidad de atención y cuidado del binomio madre-feto por el equipo de salud perinatal, han cobrado fuerza desde el año 1986 (2-30), conceptos tales como la programación fetal, el exposoma, el origen fetal de las enfermedades del adulto (1-30), la inmunología alterada en las complicaciones de la gestación (incluyendo los grandes síndromes obstétricos), la activación inmune materna y el síndrome de respuesta inflamatoria fetal (1-30).

Según la teoría de Barker (2-30), los efectos nocivos de diferentes estímulos durante los primeros mil días de vida, esto es durante el embarazo (programación fetal) y los primeros dos años de vida extrauterina, pueden modificar el ambiente epigenético del ácido desoxirribonucleico (ADN), a través de procesos de metilación y desmetilación que activan y desactivan genes, que eventualmente pueden ocasionar cambios fenotípicos en el individuo con aumento del riesgo de patologías más tarde en la vida, estableciendo entre sus postulados un origen fetal de enfermedades del adulto, con complicaciones cardiorrespiratorias, endocrinas, metabólicas, así como alteraciones del neurodesarrollo.

La relación entre inmunología alterada en la gestación con la activación inmune materna asociada o no al síndrome de respuesta inflamatoria fetal con su respectiva repercusión histopatológica feto-placentaria, y la presencia de complicaciones en la gestación así como el aumento de riesgo de resultados perinatales adversos en la programación fetal (incluyendo el neurodesarrollo) con impacto en los indicadores de salud perinatal, está bien establecida (2-30), entre las patologías maternas más estudiadas en relación a la gestación y estas alteraciones están los estados hipertensivos del embarazo (EHE), diabetes gestacional (DG) y pregestacional, la infección materna, el asma y las enfermedades inmunomediadas (2-30). Además, se ha establecido relación de la activación inmune materna por inmunología

alterada en la gestación y síndrome de respuesta inflamatoria fetal una relación con parto pretérmino, bajo peso al nacer y rotura prematura de membranas que va de 39 %-50 % de los casos (4-6).

El riesgo de resultado perinatal adverso en presencia de inmunología alterada en la gestación, activación inmune materna y síndrome de respuesta inflamatoria fetal (4-8), presenta un aumento de riesgo relativo (RR) de 2-7 veces (4-6), dependiendo del tipo de resultado perinatal adverso, de síndrome de dificultad respiratoria neonatal (RR 2.4), sepsis neonatal (RR 3.1), neumonía (RR 3.1), displasia broncopulmonar (RR 5.9), hemorragia ventricular (RR 4.9), leucomalacia periventricular (RR 3.3), enterocolitis necrotizante (RR 1.2-3.2), muerte neonatal (RR 7.0), con aumento del riesgo de resultados perinatales adversos de parálisis cerebral infantil (RR 7.0) y otras alteraciones del neurodesarrollo (RR de 2.0 a 5.0), incluyendo trastornos del espectro autista, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, síndrome de Tourette, trastornos neuropsiquiátricos, déficit sensorial (ocular, auditivo) (4-6).

Por último, pero no menos importante, está descrito la relación de la secuencia activación inmune materna con el exposoma (9-30), definido como todas las exposiciones ambientales a las que el ser humano está sometido desde el nacimiento lo que incluye además de agentes químicos-físicos contaminantes a elementos relacionados con el nivel socioeconómico-entorno social y estilo de vida (estrés, sedentarismo, obesidad, desnutrición, salud mental).

Clásicamente, el cuerpo humano se ha definido como una figura constituida por un conjunto de células especializadas que forman los diferentes tejidos y órganos (24,25). Sin embargo, junto con nuestras células, compartimos nuestra existencia con un enorme número de microorganismos que también forman parte de nuestro organismo y con los que estamos en constante interacción: he allí el microbioma (MBO). Estos microorganismos superan en mucho el número de nuestras células: las estimaciones son de diez a uno a su favor (24,25).

El estudio de la influencia del MBO en la gestación ha emergido, dentro de los esfuerzos en investigación (tanto en investigación en

ciencias básicas como en investigación clínica), especialmente a partir de la segunda década del siglo XXI, en la etiopatogenia de las complicaciones de la gestación y la secuencia de inmunología alterada en la gestación, activación inmune materna, síndrome de respuesta inflamatoria fetal, exposoma, con su respectivo impacto en la programación fetal, la presencia de resultados perinatales adversos y los indicadores de salud perinatal (23-30).

El conjunto de microorganismos presentes en un ambiente determinado se define como microbiota (MBI) y fue descrito por primera vez por Lederberg y McCray en el año 2001 (23-25), quienes enfatizaron en la importancia de los microorganismos que habitan en el cuerpo humano en la salud y la enfermedad. El MBO, en cambio se refiere a todo el hábitat, incluidos los microorganismos, sus genomas y las condiciones ambientales circundantes. También se puede definir como la combinación del metagenoma con el medio ambiente (31,32).

La composición de la MBI está influenciada por factores como el genotipo, el MBO de ambos padres, sexo, edad, el estado inmunitario y diversos factores ambientales, pero la principal densidad microbiana podría encontrarse en las superficies del cuerpo que interactúan con el ambiente externo, como los sistemas respiratorio, urogenital, gastrointestinal y la piel (23-32). Los genomas de la MBI son más de 100 veces más grandes que el genoma humano, más de 1 000 especies viven en el ecosistema del MBO humano. Se han caracterizado solamente en intestino cientos de cepas bacterianas y más de 9 millones de genes que comprenden más de 3 000 millones de células, representando de 0,5-2 kg del peso corporal total (23-32).

El tracto gastrointestinal tiene la mayor superficie en el cuerpo que está expuesto a un material extraño que consiste en una comunidad diversa de hongos, protozoos, virus, arqueas y bacterias (19,20,33). La barrera intestinal es la primera línea de defensa contra los riesgos de nuestro entorno, compuesta por una unidad funcional de dos elementos físicos: barrera de una capa de mucosa y una monocapa de células epiteliales y una capa funcional compuesta principalmente por células inmunes.

Cuando la función de barrera se deteriora por alteración de la permeabilidad y disfunción, conduce a problemas de salud. Además, a medida que aumenta la hiperpermeabilidad y exposición al antígeno local, también podría activarse la respuesta inmune en el intestino y provocar inflamación (19,20,33-35). Sin embargo, la presencia de una MBI alterada también es un factor importante, perturbador por sí solo, ya que es capaz de inducir estrés oxidativo, inflamación en el intestino e hiperpermeabilidad (33-35).

La MBI intestinal es individual y además varía según las regiones anatómicas del mismo órgano, que se transforman en términos de su fisiología, pH, tensión de oxígeno, tasas de flujo de la digestión (19,20,36).

El colon, tiene la mayor densidad de MBI, abundante y diversa que se ha estimado en 10^{11} a 10^{12} bacterias por mililitro, es definida como “microbiota intestinal” siendo la más estudiada (19,20,24,25,37). Tiene funciones importantes como prevenir la colonización de patógenos, contribuir a la digestión (lípidos, aminoácidos y ácidos grasos de cadena corta), absorción y producción de vitaminas sintetizadas o no por el ser humano, interacciones bidireccionales con los sistemas endocrino, metabólico, nervioso, mantener la integridad del intestino y la renovación del epitelio y una de la más importantes, como la defensa contra patógenos externos estimulando el sistema inmune (36-40).

La fuga de las proteínas a través del epitelio permite que los patógenos entren en circulación, intensificando así las reacciones inflamatorias en el organismo (36,41). El MBO intestinal codifica más de 3 millones de genes que producen miles de metabolitos, mientras que el genoma humano consta de aproximadamente 23 000 genes (42).

Una de las principales dificultades en la investigación sobre la MBI intestinal, ha sido la capacidad de cultivar estos microorganismos. La amplificación de la subunidad 16S del gen del ARN ribosomal (ARNr) y la secuenciación del 16S ARNr se ha convertido en la técnica más útil para resaltar la diversidad y abundancia del microbioma. Las secuencias del gen 16S rRNA pueden ser exploradas mediante la prueba de reacción

en cadena de la polimerasa (PCR) y la secuenciación metagenómica que permiten caracterizar las cepas microbianas (43).

Las filas (Tronco) o filotipos de los microbios intestinales dominantes son *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, seguidos de *Actinobacteria* y *Proteobacteria*, representando las dos primeras filas entre el 70 % y 90 % de la MBI intestinal. Son las principales protagonistas del balance positivo y negativo en la salud del ser humano, asociadas con un aumento en la necesidad de almacenamiento de energía (Figura 1) (44-46).

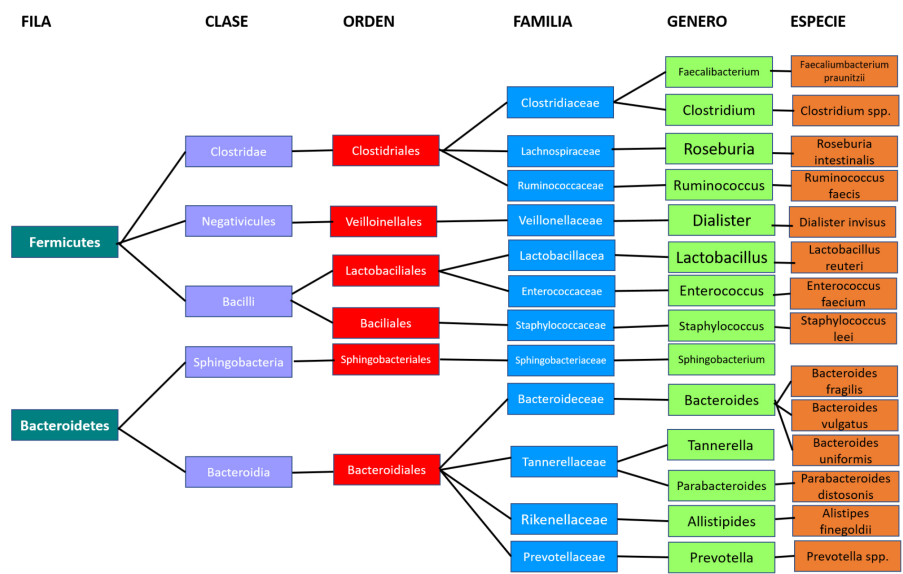


Figura 1. Clasificación de los principales componentes de la microbiota intestinal.

La diversidad biológica no se distribuye uniformemente a lo largo de un ecosistema, existiendo principalmente la diversidad alfa y la diversidad beta, además de la diversidad gamma. Se define como la diversidad alfa, a la riqueza de especies de una comunidad a la que consideramos como homogénea. La diversidad beta, mide las diferencias en la composición bacteriana de una o más muestras. Estas mediciones pueden variar en tiempo o espacio donde se realicen. Índices utilizados para las mediciones de las diversidades alfa son: el índice de Shannon (uniformidad), el de Chao1 (riqueza) o el de Simpson, (dominancia) (47,48). La diversidad beta se puede medir de forma cuantitativa o cualitativa (49,50).

Provisionalmente, ante las diferencias entre las MBI del feto-neonato, placenta y vaginal, así como el estudio de la MBI de la leche materna, se ha planteado que durante la formación del MBO humano, la MBI de la placenta probablemente representa la primera reunión del feto con el mundo microbiano; luego sigue el proceso y parto vaginal; seguidamente al nacimiento se sucede el contacto de piel materna y finalmente la leche materna, que por muchas décadas también se había considerado estéril (24,25).

El MBO humano se inicia con una programación intrauterina y otra extrauterina. En la fase intrauterina el feto se desarrolla en un entorno íntimo al MBO materno y sus diversas MBI. Progresivamente, va adquiriendo una carga microbiana a medida que avanza la gestación y marcha hacia el desarrollo de su capacitación inmunológica defensiva, a medida que se van formando sus MBI. Los órganos del embarazo: placenta, líquido amniótico y cordón no son estériles, la vía hematogena y deglución de líquido amniótico se han involucrado en la transmisión de MBI (25).

En la fase extrauterina al nacer, continúa el proceso formativo, interviniendo las vías de nacimiento (parto-cesárea), el contacto directo materno y tipo de lactancia, el medio ambiente lo complementará. Al finalizar el primer año de vida extrauterina, la MBI intestinal tiene un perfil característico tipo adulto. En su vida futura, irá formando su propio MBO, el cual será semejante al de sus padres y su entorno (25).

También se ha planteado el concepto de MBO perinatal, constituido por las comunidades microbianas de la placenta, la vagina y la leche materna, las cuales son importantes para el desarrollo materno, fetal e infantil (25).

Tomando en cuenta lo anteriormente mencionado, se realizó la presente revisión narrativa con el fin de analizar el comportamiento del MBO durante el embarazo y la lactancia, su relación con la DG, los EHE y el rol de los prebióticos, probióticos y simbióticos en la prevención de complicaciones durante la gestación.

Se realizó una búsqueda en los motores de búsqueda de las plataformas en línea y/o bases de datos PubMed, SciELO, LILACS, Google Scholar, SaberUCV ResearchGate, ORCID, mediante un muestreo no probabilístico, opinático y de representatividad cualitativa a juicio de los autores, de los documentos y publicaciones en revistas biomédicas y/o libros relacionados el comportamiento del MBO en la mujer y en la gestante, su relación con la diabetes gestacional y los estados hipertensivos del embarazo y el rol de los prebióticos/probióticos en la prevención de complicaciones durante la gestación. Los términos utilizados fueron “Microbioma”, “Embarazo”, “Lactancia”, “Diabetes Gestacional”, “Preeclampsia”, “Prebióticos” “Probióticos”, “Simbióticos”. También se realizó búsqueda física en los archivos de la Jefatura de Servicio del Servicio de Medicina Materno Fetal de la MCP, así como la Dirección y Secretaría del Programa de Especialización en Medicina Materno Fetal de la MCP.

DESARROLLO

Microbioma materno durante el embarazo y la lactancia

La literatura es profusa con respecto a la MBI intestinal, resaltando el profundo papel del MBO en la salud humana (2-131). Dado que las mujeres pueden ser más propensas a verse afectadas por algunas enfermedades como la osteoartritis, enfermedades de transmisión sexual, enfermedades del corazón, cáncer y psicológicas, sin embargo, hay una carencia de estudios en la salud femenina por lo tanto es imperativo

estudiar el efecto del MBO intestinal muy especialmente en la gestante y su descendencia (46-51).

El embarazo es un período especial en la vida de la mujer en el que su organismo pasa por múltiples cambios fisiológicos de tipo metabólicos, inmunitarios y hormonales por los cuales debe adaptarse, siendo que la primera interacción del ser humano con la gran biodiversidad del MBO va a ocurrir durante el embarazo, el parto y la lactancia, por lo que tendrá una influencia en el desarrollo del feto y recién nacido, permitiendo que este tenga las condiciones óptimas para su crecimiento y desarrollo (46-51).

Se ha descrito que la MBI materna influye en el desarrollo prenatal y postnatal temprano de la descendencia y en los resultados de salud a corto, mediano y largo plazo. En relación con el contacto microbiano temprano, la actual evidencia sugiere que la MBI intestinal humana se siembra antes del nacimiento (19,20,24,25,46-51).

La MBI materna forma el primer inóculo microbiano y, desde el nacimiento, la diversidad microbiana aumenta y converge hacia una microbiota similar a la adulta al final de los primeros 3 a 5 años de vida. Los factores perinatales como el modo de parto, la dieta, la genética y la glicosilación de la mucina intestinal contribuyen a influir en la colonización microbiana (19,20,24,25,46). Es bien conocido el cambio en la composición del MBO en la mujer embarazada. Estos incluyen modificaciones en su composición que ocurren entre el primer y el tercer trimestre de embarazo. Se supone que la mayor inflamación se produce durante la implantación y el parto, en comparación con el tercer trimestre del embarazo (52). La MBI intestinal de mujeres en el primer trimestre es similar a los controles de no embarazadas, mientras que la MBI intestinal del tercer trimestre se parece a la de las personas con obesidad o síndrome metabólico (53).

Se ha demostrado una disminución en la diversidad alfa (Figura 2) y expansión de la diversidad beta entre el primero y el tercer trimestre (53), que se asoció con un aumento en las concentraciones de citoquinas proinflamatorias en las heces. Ellos también describen un

aumento en la abundancia relativa de bacterias de las filas *Proteobacteria* y *Actinobacteria* en el tercer trimestre, en un 69 % y 57 % de mujeres respectivamente. Las bacterias de los filotipos *Proteobacteria* y *Actinobacteria*, tienen cualidades proinflamatorias, con un efecto protector tanto para la madre y el feto (54).

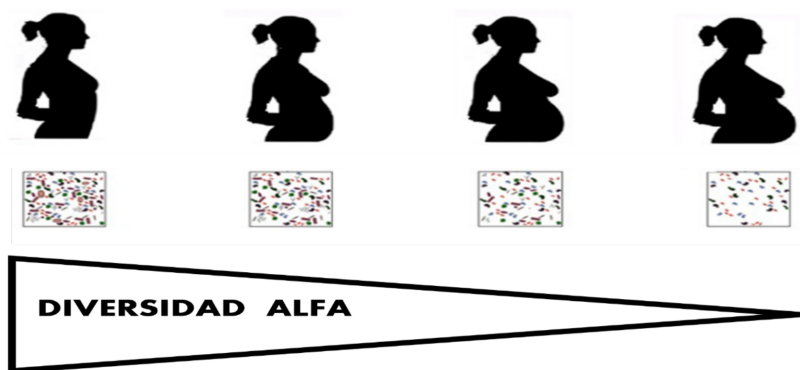


Figura 2. Diversidad alfa en la gestación.

En comparación con la cesárea, hay más *Bifidobacterium* y menos *Enterococcus* como *Klebsiella spp* en los recién nacidos por vía vaginal. *Bifidobacterium* es un probiótico que puede mantener la salud intestinal y la defensa contra los patógenos. *Enterococcus* y *Klebsiella*, por otro lado, son patógenos potenciales (56-64).

Los métodos de diagnóstico modernos, incluyendo metodología metagenómica, demostraron la presencia de microorganismos dentro de la unidad fetoplacentaria sin necesariamente ocurrir signos de inflamación (19,20,24,25,55). La interacción mutua entre el sistema inmunitario de la madre, el MBO y el sistema inmunitario del recién

nacido puede disminuir el riesgo de síndromes obstétricos graves y definir el estado de salud de por vida del recién nacido (55).

Contrariamente, también se ha reportado que la existencia de un MBO placentario mediante la secuenciación del ADN pudiese sugerir simplemente la presencia de ADN anterior a la toma de la muestra, ya que con la metodología actual no podemos discriminar entre una baja concentración de material de MBI o una contaminación de la placenta y el tejido fetal en segundo plano, por lo tanto, la evidencia contemporánea por biología molecular parece no respaldar la existencia de este (56-63).

Se han establecido que existen al menos seis tipos de MBI vaginal, denominados como tipos de estado de la comunidad (24,25). En cuatro tipos de estado de la comunidad, predominan con frecuencia cuatro especies de *Lactobacillus*: *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* y *L. gasseri*; mientras que los dos restantes carecen de un número sustancial de especies de *Lactobacillus*, y se componen de un conjunto diverso de bacterias anaerobias, incluyendo especies asociadas a la vaginosis bacteriana tales como *Prevotella*, *Megasphaera*, *Gardnerella vaginalis*, *Sneathia*, *Atopobium vaginae*. Si bien estos dos estados se encuentran en mujeres asintomáticas sanas, a menudo se asocian con altos puntajes Nugent, este es un método de tinción de Gram que se utiliza en el diagnóstico de la vaginosis bacteriana en ambientes de investigación.

Las puntuaciones Nugent altas o cambios en la MBI vaginal, se han asociado con un mayor riesgo de infecciones de transmisión sexual, incluido el Virus de Inmunodeficiencia Humana, parto pretérmino y resultados perinatales adversos como sepsis posaborto, abortos tempranos y tardíos, aborto recurrente, la corioamnionitis histológica, endometritis posparto y síndrome de respuesta inflamatoria fetal (24,25).

Se ha reportado la importancia de *L. crispatus* y *L. gasseri* en el mantenimiento de la estabilidad de la MBI vaginal durante el embarazo (24,25). Las especies de *Lactobacillus* predominan en la MBI vaginal durante el embarazo. La composición microbiana de la MBI vaginal en el embarazo normal es diferente a la de la mujer no gestante, la MBI vaginal durante el embarazo es más estable que sin embarazo, por lo que es razonable conducir la investigación a futuro en

la relación de los cambios de la MBI vaginal durante la gestación con la presencia de resultados perinatales adversos, así como la correlación con el proteoma y trascriptoma relacionado con la presencia de activación inmune materna, síndrome de respuesta inflamatoria fetal y cambios histopatológicos fetoplacentarios y en la programación fetal (24,25).

La placenta alberga un ecosistema único de bacterias que parece tener un sorprendente origen, probablemente en relación con diseminación hematógena ya que son similares a la MBI bucal materna parecidas a las existentes en la boca de la madre, los filotipos *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* y *Fusobacteria* (24,25). Las bacterias no patógenas que viven en la placenta tienen importantísimas funciones fisiológicas, como las de metabolizar vitaminas y cofactores (por ejemplo, biotina y ácido fólico) en niveles adecuados para el feto en desarrollo.

Existe una estrecha asociación entre los cambios en la composición de la MBI placentaria y la posibilidad de parto pretérmino, rotura prematura membranas y bajo peso al nacer (5,24,25). Es razonable plantear en la investigación a futuro estudiar la de los cambios de la MBI placentaria y su correlación con el proteoma y trascriptoma relacionado con la presencia de activación inmune materna, síndrome de respuesta inflamatoria fetal y cambios histopatológicos fetoplacentarios y en la programación fetal.

La lactancia materna modifica el desarrollo de la MBI intestinal infantil (19,20,24,25), y la leche materna es reconocida como una de los elementos más importantes del posparto, es moduladora del metabolismo y de la programación inmunológica relacionada con la salud del niño. Se ha descrito la presencia de bacterias de *Streptococcus*, *Corynebacteria*, *Bradyrhizobiaceae*, *Staphylococcus*, *Serratia*, *Ralstonia*, *Propionibacterium*, *Pseudomonas*, y *Sphingomonas*. Estos nueve grupos normalmente representan más del 50 % del total de bacterias. Las *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* también son comunes, pero menos universales (24,25).

En muestras de calostro se ha encontrado bacterias tipo *Weissella*, *Leuconostoc*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Lactococcus*; mientras

que los gérmenes identificados al pasar un mes y los seis meses fueron los de la cavidad oral (por ejemplo, *Veillonella*, *Leptotrichia*, y *Prevotella*), los cuales aumentaron significativamente su composición (24,25).

La MBI de la leche proviene de varios lugares, incluyendo la microflora intestinal materna (24,25). La evidencia actual apoya a las células dendríticas como el mecanismo de transferencia probable. Estas células, junto con algunos macrófagos, pueden abrir las uniones estrechas entre las células que forman la barrera intestinal y toman las bacterias que allí viven. Estas células pueden mantener vivas las bacterias durante varios días en los ganglios linfáticos mesentéricos y luego dispersarlas por todo el cuerpo. Las células dendríticas son también exigentes con lo que toman, las bacterias muertas o perlas de látex no activan las células dendríticas inmaduras para la absorción, mientras que las especies comensales, como *Lactobacillus*, muestran altos niveles de unión. Es una ruta endógena, hematógena, denominada entro-mamaria (24,25).

Cambios en la MBI de la leche materna en estrecha relación con el exposoma, se han relacionado con cambios en la MBI bucal y la MBI intestinal neonatal, así como influencia en la regulación epigenética con impacto en salud materna y neonatal-infantil (incluyendo trastornos del neurodesarrollo) (24,25). Es razonable, plantear enfocar la investigación a futuro en el impacto del uso de prebióticos/probióticos en la lactancia sobre la composición de la MBI bucal y la MBI intestinal neonatal e infantil y su impacto en la salud (64).

La ausencia de una MBI saludable se asocia con déficits en el desarrollo inmunológico y neurodesarrollo, deterioro de la adaptación al estrés y disfunción metabólica más adelante en la vida neonatal, infantil y del adulto. La composición alterada de la MBI y la disbiosis (desequilibrio en la composición y funciones de la MBI) son posibles factores etiológicos de varias enfermedades no transmisibles en humanos. Por lo tanto, el establecimiento y el mantenimiento de una microbiota saludable son cruciales para la salud humana (64).

Microbioma y diabetes gestacional

Es reconocido el incremento de la obesidad como uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, que además está asociado al incremento de enfermedad cardiometabólica. Se ha descrito la contribución de la disbiosis en diferentes enfermedades, y cada vez más los trabajos científicos apoyan el papel de la MBI en la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), síndrome metabólico y obesidad (65).

La incidencia de mujeres que desarrollan DG está aumentando en paralelo con el aumento del sobrepeso y la obesidad, de hasta en un 86 % en la población obstétrica, con un mayor riesgo de DMT2 tanto para la madre e hijo (66,67), por lo tanto, su estudio y control nos permitiría mitigar los riesgos de trastornos metabólicos a futuro.

La dieta asumida durante el embarazo y la MBI intestinal contribuyen a la regulación del metabolismo de la glucosa en el embarazo, pudiendo modificar el estado nutricional y la ecología de la MBI intestinal, con posibles efectos deletéreos sobre el metabolismo e inflamación del huésped, por lo que podría existir una asociación entre la DG y la composición de la MBI intestinal (65-68).

En las embarazadas con DG y aquellas con prueba anormal de carga de tolerancia glucosada (CTG), existe una relación de la prueba para el estudio de asociación amplia del metagenoma, que se emplea para identificar variantes genómicas asociadas estadísticamente con un riesgo de enfermedad, y con el perfil metabolómico sérico, que demuestran que subsisten alteraciones microbianas intestinales asociadas con la DG conectadas con cambios en los metabolitos sanguíneos circulantes, aumentando el ácido 2-hidroxibutírico y el ácido gamma-aminobutírico, disminuyendo el sulfóxido de metionina, alantoina, dopamina y la sinapsis dopaminérgica, en comparación con los controles de CTG normal (69).

Empleando mayoritariamente el análisis de Shannon, combinado en ocasiones con análisis de Chao 1 y Simpson se ha encontrado una diversidad alfa significativamente reducida en la MBIT de las mujeres con DG en comparación con los controles (65). En pacientes obesas y con DG, los resultados del análisis de diversidad beta mostraron

una diferencia significativa entre las especies que conforman la MBI intestinal, mientras que entre el grupo de sobrepeso y el grupo de gestantes sanas durante el segundo trimestre del embarazo (69), hay menor evidencia de esta variación en la diversidad alfa entre DG y no DG (71).

Existen diferencias significativas en la estructura de la diversidad beta de la flora intestinal entre las gestantes y sus recién nacidos en cada grupo. El análisis de correlación mostró que los valores de glucosa en sangre de la CTG a una y dos horas, se correlacionó positivamente con *Bacteroides* y se correlacionó negativamente con *Proteus*. El índice de masa corporal (IMC) antes del embarazo se correlacionó negativamente con *Bacteroides*, y el aumento de peso durante el embarazo se correlacionó negativamente con *Vibrio (Desulfovibrio)*. El peso al nacer de los recién nacidos se correlacionó positivamente con *Actinomyces (Actinomyces)*, *Bacteroides (Faecalibacterium)* y microbacilos (*Dialister*) y se correlacionó negativamente con *Rolston (Ralstonia)* (70,71).

En las pacientes con DG predominan las bacterias del género *Coriobacterial*, aunque con resultados inconsistentes y diversos, con una tendencia a estar aumentadas las *Collinsella* y *Blautia*, contribuyendo a mantener el estado diabético, mientras que otros géneros restantes son significativamente diferentes y en direcciones opuestas (65-71).

Tanto la *Collinsella* y *Blautia* podrían contribuir a la resistencia a la insulina y al desarrollo de DG al producirse la disbiosis como especies proinflamatorias, incluyendo la presencia de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), con acción de las enzimas BCKD y acetil-CoA en medio con menor disponibilidad de fibra y mayor disponibilidad de grasa, aumento de la interacción entre la zonulina y la vía de señalización que activa la glicoproteína de membrana CD 14 (monocitos, macrófagos y células dendríticas) con mayor permeabilidad intestinal y pérdida de la interacción protectora de barrera entre linfocitos y el epitelio intestinal (72,73).

Se han involucrado mecanismos que implican la quinasa 1 transformadora del factor beta activado (TAK1) con disminución de

los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y aumento de la resistencia de insulina, aumento de lipopolisacáridos (LPS) o endotoxinas por acción de la enzima quinasa 1 piruvato deshidrogenasa (PDK1), vía de las proteína cinasas activadas por mitógenos P38 (vía P38 MAPK) proapoptótica, con aumento de trastornos metabólicos y de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), las interleuquinas (IL) 1, 10 y 12 y el interferón gamma (IF- γ), cambios en la dieta y el ejercicio, conducta aplicada rutinariamente en el tratamiento de la DG (Figura 3) (72,73).

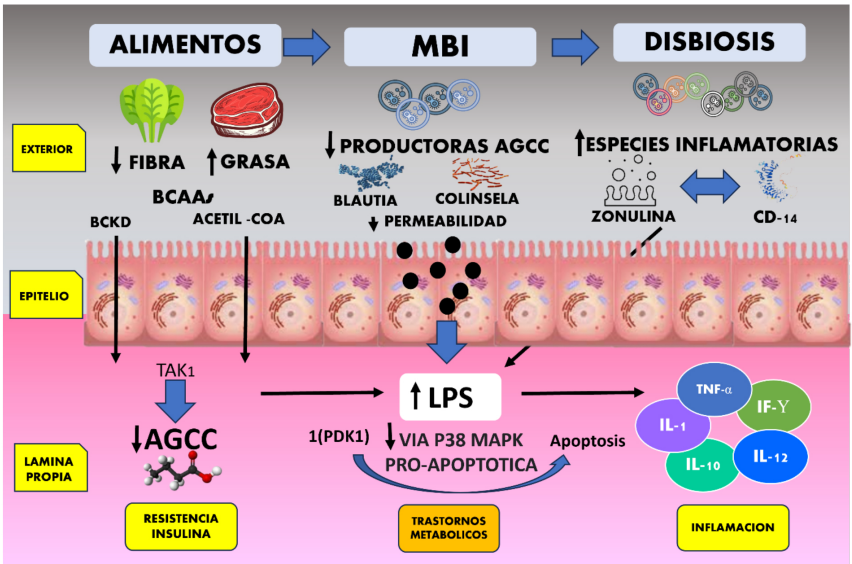


Figura 3. Disbiosis y Diabetes Gestacional.

En relación con los trimestres del embarazo, la MBI del primer trimestre se ha encontrado alterada, previa al desarrollo de DG. En el segundo trimestre del embarazo existe una diferencia entre mujeres con DG y las sanas. Los cambios drásticos de esta, entre el primer y tercer trimestre, puede estar relacionado con una mayor inflamación e insensibilidad a la insulina (53,74).

La evidencia concuerda en torno a la existencia de un estado de disbiosis presente en el segundo y tercer trimestre del embarazo en pacientes con DG (75,76), aunque es más pronunciado en el segundo trimestre. Sin embargo, aún no está claro cuándo se desarrolla la disbiosis, por lo que es necesario investigar cuando se produce la disbiosis, tomando en cuenta que las pautas clínicas coinciden en que se debe realizar pesquisa de la DG mediante una CTG en el II trimestre.

Pocos estudios evaluaron la MBI intestinal durante el posparto de mujeres que fueron diagnosticadas con DG durante el embarazo (75-77). Se ha reportado cambios en la MBI intestinal después del parto y encontraron que una MBI específica de DG podría identificarse dentro de los 18 meses posteriores al parto, sin encontrar diferencias significativas en la diversidad beta o en la diversidad alfa (77). Se ha reportado una mayor abundancia relativa del género *Bacteroides* y estafilococos (78). En las púerperas que tuvieron un parto vaginal, el género *Lactobacillus* fue predominante (79).

La implementación de estrategias de prevención de la DG previas a la concepción, como intervenciones en el estilo de vida y pérdida de peso, parecen lógicas, pero su éxito se ha visto frustrado por la barrera sustancial que constituye el cambio de comportamiento. La intervención dietética para prevenir la DG durante el embarazo se está convirtiendo en una rutina en conjunto con otras estrategias como el uso de metformina, intervenciones en el estilo de vida, probióticos (microorganismos no patógenos de origen humano), mioinositol y vitamina D (80), dieta mediterránea con aceite de oliva y pistachos (81), arándano y fibra (82), probióticos solos (83), o combinados con selenio (84), y esquemas alimenticios para detener la hipertensión asociada (85,86).

En relación con el uso de probióticos, mencionados anteriormente, el estudio SPRING (*Study of P*robiotics *I*N *G*estation) (87), concluyo que los probióticos (como *Lactobacillus rhamnosus*, y subespecie de *Bifidobacterium animalis*), administrados durante todo el embarazo desde la primera mitad del segundo trimestre, no redujo la frecuencia de DG, sin embargo, se evidenció una disminución de los casos de crecimiento fetal restringido.

La placenta juega un papel importante en la regulación epigenética del crecimiento fetal y su desarrollo a través de la dieta materna (88), pudiendo ser mediado por la MBI, su impronta epigenética y los reguladores de la expresión génica (89,90). Las dietas epigenéticas exhiben un impacto en la DG con un efecto transgeneracional epigenético a través del entorno intrauterino y modulando la expresión génica durante el desarrollo embrionario temprano, pudiendo influir en la regulación epigenética fetal y neonatal a través del establecimiento del MBI, perfiles metabolómicos y afectar la susceptibilidad de la enfermedad en la descendencia a futuro (91,92).

La MBI intestinal colabora junto a las enzimas en la digestión y metabolización de nutrientes bioactivos de las dietas epigenéticas. Los componentes estas dietas (Figura 4) incluyen, entre otros, catequina en té verde, resveratrol en bayas (fresa, frambuesas, moras y arándanos) y especies de uva, genisteína en la soya, alilmercaptano en el ajo, quercetina en los cítricos, alimentos contentivos o suplementos de folato y colina, los polifenoles presentes en la mayoría de las frutas y verduras, fitoquímicos y vitaminas que pueden modificar el estado epigenético celular (93-96).

ESTADOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

Los EHE, también conocidos como síndromes hipertensivos del embarazo o trastornos hipertensivos del embarazo (1,97-102), son una complicación cardiometabólica que afecta entre el 2 % al 10 % de todos los embarazos a nivel mundial. En Latinoamérica, se ha reportado históricamente como responsable de casi el 26 % de las muertes maternas

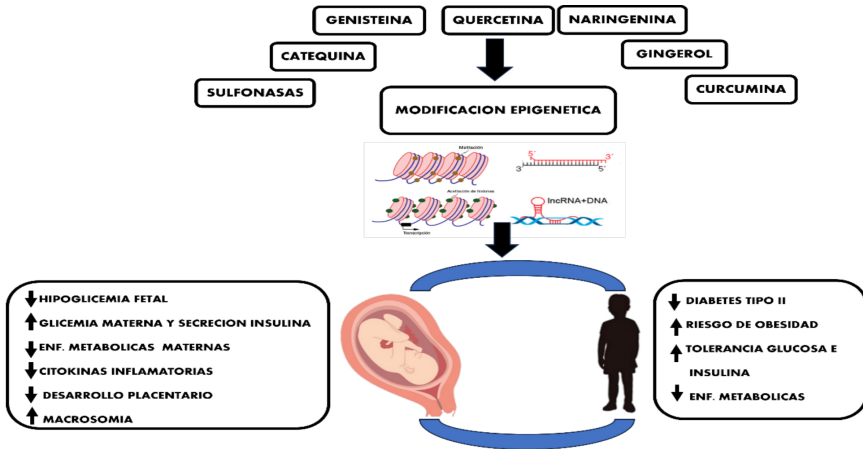


Figura 4. Impacto de componentes dietéticos bioactivos epigenéticos. Modificado del original de Bankole, Winn y Li (90).

y en Venezuela de un 21 %-40 %, constituye la primera causa de MM a nivel nacional y en la MCP, actualmente (97-102).

Los desequilibrios de la MBI intestinal se han relacionado con afecciones como trastornos metabólicos y la obesidad y/o ganancia de peso excesiva durante el embarazo (19,20,24,25,64), que pueden contribuir a las complicaciones del embarazo que mencionamos anteriormente, la segunda muy ligada a los EHE, una condición que carece de métodos de predicción confiables y puede provocar complicaciones graves e incluso fatales tanto para la madre como para el feto-neonato. El MBO materno puede contribuir al EHE al exagerar la respuesta inflamatoria (103). Como mencionamos anteriormente un crecimiento excesivo de las especies *Bacteroidetes* o *Firmicutes* podría conducir al desarrollo de obesidad materna provocando disbiosis de la MBI intestinal y síndrome de intestino permeable, ambos factores relacionados con el incremento de hipertensión arterial (104-106).

Hasta la fecha, la causa precisa de los EHE es difícil de precisar y no existe ninguna prueba de detección aislada que tenga una alta especificidad y sensibilidad para predecirla, por lo que se han implementado. Las teorías detrás del efecto potencial del MBO en los EHE implican una disbiosis de la MBI sana. La placenta parece ser un agente central en la etiología del EHE, caracterizada por una disfunción endotelial sistémica cuyo signo clínico cardinal es la hipertensión, por lo tanto han asociado su patogénesis a factores materno-fetales/placentarios, incluyendo participación de factores vasculares e inmunológicos con hipoxia-isquemia en el microambiente placentario asociado a remodelado anormal de arterias espiraladas, discapacidad angiogénica y placentación defectuosa, aumento del estrés oxidativo con activación inmune materna, cascada inflamatoria con o sin asociación al síndrome de respuesta inflamatorio fetal propiamente dicho (Figura 5) (107).

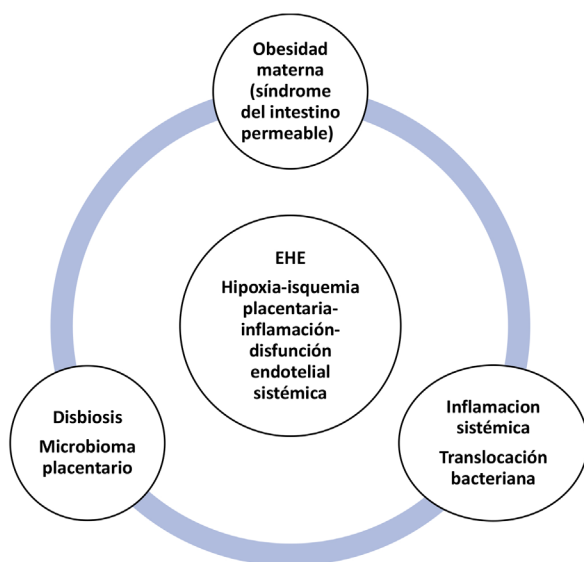


Figura 5. Microbioma y estados hipertensivos del embarazo.

El proceso de siembra del MBO placentario en la actualidad no está del todo claro como ya mencionamos. Las malas adaptaciones inmunológicas y metabólicas son las condiciones fisiopatológicas críticas asociadas con los EHE, su aparición temprana se asocia predominantemente con una respuesta inmune anormal (108,109).

La MBI intestinal disbiótica provoca un desequilibrio inmunológico, que involucra a los linfocitos T, suscitando una disfunción de la barrera intestinal (síndrome de intestino permeable), facilitando así la translocación de bacterias a la cavidad intrauterina causando finalmente inflamación en la placenta y contribuyendo a una mala placentación (110,111). La teoría actual de la posible siembra intrauterina, es que las bacterias se trasladan verticalmente a través de la vagina o por vía hematógena desde la vagina. boca o intestino (110,111); esto significaría que el MBO en estos sitios puede afectar directamente el microbioma placentario provocando la disrupción de la flora, su composición o equilibrio local acarreando un estado disbiótico poco saludable (110-114), que conduce a un aumento de la infección patógena asociado con deterioro de la función metabólica y la respuesta inmunológica, que desencadena una respuesta inmune inflamatoria, incluyendo al complemento y las citoquinas proinflamatorias, que podrían conducir al desarrollo de EHE (115-121).

Niveles más altos de *Fusobacterium*, bacterias totales y una microbiota alterada se ha identificado en muestras de placenta de pacientes con EHE, en comparación con muestras de pacientes normotensas (104-121). También se han reportado comunidades de comensales patógenos como *Variovorax sp.*, *Anoxybacillus sp.*, *Prevotella sp.*, *Bacillus cereus*, *Escherichia sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Porphyromonas spp.*, *Listeria sp.*, *Salmonella sp.*, y *Dialister sp.* que contrastan con diferentes comensales no patógenos presentes en la placenta de embarazos normales (104-121).

La MBI fecal de las pacientes con EHE se caracteriza por niveles más bajos no significativos de los índices de diversidad alfa caso contrario con la diversidad beta, la presencia de *Blautia*, *Ruminococcus*, *Collinsella*, *Bacteroides* y *Phocaeicola* podrían estar relacionadas con

la ocurrencia de EHE ⁽⁸⁷⁾. En el tercer trimestre se ha encontrado una abundancia relativa del filo *Bacteroidetes*, la clase *Bacteroidia* y el orden *Bacteroidales* (115-121).

Al estudiar las heces de pacientes con EHE y sus controles, se encontró niveles elevados de la N-óxido de trimetilamina (TMAO), un metabolito derivado de la MBI intestinal, ha sido identificado como un factor contribuyente en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales (115-124). La TMAO aumenta la expresión de marcadores inflamatorios promoviendo la activación del factor mediador inflamatorio conocido factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B), que provoca la liberación de citocinas inflamatorias como IL-1 β e IL-18, el NF- κ B inhibe la secreción de óxido nítrico en células endoteliales de la vena umbilical en humanos (124). En las pacientes con EHE se consigue un aumento de la TMAO relacionado con los filotipos de *Bacteroidetes*, *Proteobacterias* y *Actinobacterias* (115-124).

Los LPS de las bacterias gramnegativas posiblemente activan los receptores de reconocimiento de patrones del sistema inmunitario innato (TLR), particularmente TLR3, TLR4, TLR7 y TLR8, que inducen al NF- κ B, mientras que las lipoproteínas (LPP) o los peptidoglicanos de las bacterias grampositivas activan el TLR2, que conduce a través de una cascada de pasos intermedios la activación de NF- κ B y así, iniciando colectivamente la patogénesis del EHE, incluyendo placentación anormal (125-127).

La disbiosis de la MBI induce un aumento de los niveles plasmáticos de TMAO y de los LPS (moléculas inflamatorias) de las bacterias comensales, por lo que podría encaminarnos a establecer la relación entre MBI y los EHE (115-127). También se ha encontrado cambios en una serie de biomarcadores de la MBI de pacientes con EHE como el sistema de transporte maltooligosacárido, la bomba de eflujo multifármaco, el sistema de transporte ramnosa, el metabolismo de la porfirina y clorofila, la biosíntesis de piridoxal-P, el metabolismo de la riboflavina y la biosíntesis de folato entre otros, que pudieran ser útiles en el diagnóstico temprano de esta enfermedad (115-121).

PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS, SIMBIÓTICOS Y PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DURANTE LA GESTACIÓN

La transmisión de bacterias de la madre al recién nacido a través del contacto directo con la microbiota materna durante el parto y a través de la leche materna durante la lactancia, parece influir en la colonización intestinal del bebé. También se conoce que varias clases de medicamentos (antibióticos, inhibidores de la bomba de protones, laxantes, metformina y probióticos) influyen en el microbioma, por lo tanto, todo lo anterior puede afectar los resultados maternos/fetales y la salud a largo plazo de la descendencia (128).

Debido a la evidencia ya descrita de la disbiosis y la aparición de ciertas complicaciones durante la gestación, parece razonable investigar la eficacia clínica del empleo de prebióticos (sustrato-alimento para la MBI con efecto benéfico para la salud), probióticos (microorganismos no patógenos con efecto benéfico para la salud) y/o simbióticos (combinación de probióticos y prebióticos) para mejorar la MBI de la madre como profilaxis o tratamiento de la disbiosis y evaluar su impacto en la incidencia de complicaciones durante el embarazo. En este contexto, se ha propuesto la modulación intencional de la composición de la MBI mediante el uso de probióticos durante el período perinatal y posnatal temprano como una posible estrategia dietética para reducir el riesgo de enfermedad de la madre como con la del feto en desarrollo (129).

Estos productos son seguros para su uso durante el embarazo y la lactancia, y no plantean ningún problema de salud grave para la madre o el feto-neonato, aunque se ha descrito un mayor riesgo de leucorrea y cambios en la consistencia de las heces con ciertas cepas de lactobacilos (130). Sin embargo, estudios con niveles de calidad alta, sugieren que también existe un mayor riesgo de EHE con la administración de probióticos, por lo que debemos esperar los resultados de más estudios en curso (131).

La suplementación con probióticos podría ayudar a regular la composición desequilibrada de la microflora observada en la obesidad

y la diabetes (132), pudiendo mejorar el control glucémico, el perfil lipídico y reducir el peso neonatal al nacer en mujeres con DG (133). Sin embargo, la evidencia actual concluye que los probióticos no previenen la DG en las embarazadas con sobrepeso y obesidad, ni el síndrome metabólico y pudieran aumentar el riesgo de EHE (27,131,134,135).

Se ha reportado que la administración de un suplemento de leche con probióticos durante el embarazo redujo la preeclampsia y el riesgo de parto pretérmino (27). En lo referente 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. La evidencia es débil en relación con la disminución de la incidencia de parto pretérmino, rotura prematura de membranas y bajo peso al nacer (27). Por lo anterior, es recomendable tener cuidado en las recomendaciones de probióticos a mujeres durante el embarazo.

En cuanto a la lactancia, es plausible que la ingesta de probióticos, prebióticos y simbióticos, dé lugar a efectos benéficos en la MBI intestinal de los recién nacidos, en particular en los obtenidos por cesárea. Sin embargo, la evidencia en apoyo a esta premisa es escasa, por lo que se necesitan más ensayos de este tema para poder indicar el consumo de prebiótico y probióticos a esta población (27).

CONCLUSIONES

Dentro de los esfuerzos en investigación en ciencias básicas e investigación clínica, se deben implementar estrategias en profilaxis y terapéutica de complicaciones en el embarazo a realizar para reducir las cifras actuales de los indicadores de salud perinatal en Venezuela, como la RMM, la TMP, la TMF y la TMN y cumplir con las metas para los ODS de la agenda 2030 de la ONU. Para mejorar la calidad de atención y cuidado del binomio madre-feto por el equipo de salud perinatal es necesario plantear un enfoque basado en conceptos tales como la correlación entre las distintas MBI del binomio madre-feto y el

MBO perinatal durante el embarazo y la lactancia, con la programación fetal y su regulación epigenética, el exposoma, el origen fetal de las enfermedades del adulto, la inmunología alterada en las complicaciones de la gestación (incluyendo los grandes síndromes obstétricos), la activación inmune materna y el síndrome de respuesta inflamatoria fetal.

Dentro de la concepción del concepto contemporáneo del MBO perinatal, como elemento crucial para un embarazo y lactancia saludables, con disminución de resultados perinatales adversos, la revisión de la literatura provee evidencia de los cambios de la distintas MBI en el binomio madre-feto, incluyendo los cambios en la diversidad alfa y beta, siendo la más estudiada la intestinal, en la madre durante el embarazo y la lactancia, en condiciones fisiológicas y patológicas, correlacionando la disbiosis de las distintas MBI con la presencia de complicaciones durante el embarazo y el aumento de riesgo de resultados perinatales adversos. La disbiosis se ha relacionado con adiposidad, inflamación de bajo grado, resistencia a la insulina e hiperglucemia, y en menor medida con la hipertensión.

Se ha establecido correlación entre la disbiosis de las distintas MBI en el binomio madre-feto con complicaciones de la gestación como la DG y los EHE principalmente, y en menor medida con parto pretérmino, crecimiento fetal restringido/bajo peso al nacer, rotura prematura de membranas, aborto y aborto recurrente, sepsis materna y neonatal, así como mayor susceptibilidad a infecciones perinatales, la corioamnionitis histológica, endometritis posparto y síndrome de respuesta inflamatoria fetal con impacto tanto en la salud materna como la del feto-neonato-infante, la programación fetal y el origen de las enfermedades del adulto.

Los mecanismos relacionados con la disbiosis de la MBI intestinal y la DG, incluyen la presencia del síndrome de intestino permeable, con aumento de los LPS y/o endotoxinas bacterianas con disminución de los AGCC y la estimulación de vías de señalización proapoptóticas con aumento de citoquinas proinflamatorias, profundizando la resistencia a la insulina, la hiperglucemia materna y los trastornos metabólicos. Es prometedor estudiar el impacto sobre la incidencia de DG en la

gestación, de la colaboración de la MBI intestinal junto a las enzimas en la digestión y metabolización de nutrientes bioactivos de las dietas epigenéticas.

Los mecanismos relacionados con la disbiosis de la MBI intestinal y la alteración del MBO placentario, con la etiopatogenia de los EHE, con deterioro de la función metabólica y la respuesta inmunológica, involucran una inflamación sistémica de bajo grado disbiótica que provoca un desequilibrio inmunológico relacionado con síndrome del intestino permeable, con translocación bacteriana y un proceso en que a la hipoxia-isquemia placentarias se asocia inflamación mediada por aumento de LPS, LPP, TMAO, los TRL que conlleva a la disfunción endotelial sistémica, y citoquinas proinflamatorias.

La revisión narrativa de la evidencia realizada, tomando en cuenta que se ha demostrado el rol y mecanismos involucrados de la disbiosis de las distintas MBI del binomio madre-feto y su afectación del MBO perinatal, en la incidencia de complicaciones del embarazo, inclina a recomendar la investigación con ensayos clínicos grandes, bien controlados y aleatorizados, así como estudios de cohortes poblacionales, de la utilidad clínica del uso de probióticos, prebióticos y simbióticos, en la profilaxis y terapéutica de complicaciones del embarazo, así como su impacto en los indicadores de salud perinatal.

Sin embargo, la evidencia es limitada en cuanto a los beneficios globales sobre la salud materna y del feto-neonato de recomendar el uso rutinario durante el embarazo y la lactancia de los probióticos, prebióticos y simbióticos disponibles actualmente, si bien en población de alto riesgo, como las gestantes con obesidad y/o ganancia excesiva de peso, pareciera disminuir el RR de complicaciones.

REFERENCIAS

1. Gómez Marín JV, Gómez IDJ, Romero D, Escalona C, Cabrera-Lozada CR, Faneite-Antique P. Mortalidad perinatal: revisión. *Gac Méd Caracas*. 2024;132(3):784-800. DOI: 10.47307/GMC.2024.132.3.20

2. Rodríguez M, Ávila D, Ávila-Stagg F, García-Cavazos R, Karchmer S. Programación epigenética, nutrición materna y desarrollo infantil. *Rev Latin Perinat.* 2024;27(3):327-336.
3. Ávila D, Salazar L. El sistema inmune en la gestación normal y en la preeclampsia. *Rev Latin Perinat.* 2024;27(3):227-244.
4. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(1):194-202. DOI: 10.1016/s0002-9378(98)70272-8.
5. Jung E, Romero R, Lami Yeo L, Diaz-Primera R, Marin-Concha J, Para R, et al. The fetal inflammatory response syndrome: The origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(4):101146. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101146.
6. Gómez-Marín J, Cabrera-Lozada C, Rivero-Fraute A, Robayo-Rodríguez Y, Lozada C, Faneite-Antique P. Síndrome de respuesta inflamatoria fetal: aproximación ultrasonográfica. En: Nézer de Landaeta I, Sorgi Venturoni M, editores. Colección Razetti. Volumen XXIX. Caracas: Editorial Ateproca; 2023.p. 87-121. DOI: 10.59542/CRANM.2023.XXIX.9.
7. Hernández-Rojas P, Canache L. COVID-19 y la programación fetal. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2022;80(Supl): S70-S78.
8. Hernández-Rojas P, Caraballo A, Martínez H. Etapa fetal de la programación. Estrategias para un buen control preconcepcional y prenatal. 2022;82(2):228-241. DOI: 10.51288/00820212.
9. Petit de Molero N. Programación fetal y modificaciones epigenéticas relacionadas con el maltrato intrauterino. En: Nézer de Landaeta I, Sorgi-Venturoni M, editores. Colección Razetti. Volumen XXVIII. Caracas: Editorial Ateproca; 2023.p.149-189. DOI: 10.59542/CRANM.2023.XVIII.8.
10. Han VX, Patel S, Jones HF, Nielsen TC, Mohammad SS, Hofer MJ, et al. Maternal acute and chronic inflammation in pregnancy is associated with common neurodevelopmental disorders: A systematic review. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):71. DOI: 10.1038/s41398-021-01198-w.
11. Carvajal de Carvajal A, Cabrera-Lozada C, Gómez-Marín J, Rodríguez B. Impacto del cambio climático en la gestante. Caracas:

- SABER UCV [Internet]; 2023 [consultado 16 de octubre de 2024]. Disponible en: <http://caelum.ucv.ve/handle/10872/16/browse?type=title&sortBy=1&order=ASC&rpp=20&etal=-1&null=&offset=64>.
12. Ha S. The Changing Climate and Pregnancy Health. *Curr Environ Health Rep.* 2022;9(2):263-275. DOI: 10.1007/s40572-022-00345-9.
 13. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet.* 1986;1(8489):1077-1081. DOI: 10.1016/s0140-6736(86)91340-1.
 14. Barker D, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth MD. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ.* 1989;298 (6673):564-567. DOI: 10.1136/bmj.298.6673.564.
 15. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): Relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993;36(1):62-67. DOI: 10.1007/BF00399095.
 16. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.* 1995;311(6998):171-174. DOI: 10.1136/bmj.311.6998.171.
 17. Bove I, Mardones F, Klaps L, Domínguez A. Asociaciones entre el crecimiento prenatal y la antropometría materna en el Uruguay. *Nutr Hosp.* 2014;30(3):643-649. DOI: 10.3305/nh.2014.30.3.7648.
 18. Cardona A, Romero S, Esquivel J. Programación fetal. Aspectos clínicos y epidemiológicos de las enfermedades del adulto. En: Ávila D, Bianchi A, Fescina R, Karchmer S, Romero R, editores. *Bienestar fetal. Libro homenaje al Prof Dr. Roberto Caldeyro Barcia.* Guayaquil, Ecuador: Edit. Eduquil; 2015.p.192-200.
 19. Daoud G, Navarro D, Díaz JJ. Microbiota intestinal en los primeros 1 000 días de vida. *Arch Venez Puer Ped.* 2020;83(1):4-12.
 20. Castro MJ, Macías-Tomei C, García F, Taboada MC, Díaz J, Márquez JC. Crecimiento, desarrollo y microbiota intestinal en la etapa prenatal. *Arch Venez Puer Ped.* 2020;83(Supl 4):1-11.
 21. Cabrera C. Síndrome HELLP: resultado materno-perinatal. En: Ávila D, Karchmer S, Mardones F, Salazar L, editores. *Origen fetal de las*

- enfermedades del adulto. Guayaquil, Ecuador: Editorial ECUASALUD S.A.; 2019.p.344-348.
22. Muro S. Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal. En: Ávila D, Karchmer S, Mardones F, Salazar L, editores. Origen fetal de las enfermedades del adulto. Guayaquil, Ecuador: Editorial ECUASALUD S.A.; 2019.p.115-131.
 23. Lederberg J, McCray A. ‘Ome Sweet ‘Omics - A Genealogical Treasury of Words. Scientist [Internet]. 2001 [consultado 16 de octubre de 2024]; 15(7):8. Disponible en: <https://lhncbc.nlm.nih.gov/LHC-publications/PDF/pub2001047.pdf>.
 24. Faneite P. El Microbioma Humano. Microbiota placentaria. Rev Colomb Salud Libre [Internet]. 2014 [consultado 16 de octubre de 2024]; 9(2):107-113.
 25. Faneite-Antique P, Faneite-Campos J. Microbioma perinatal: nuevos horizontes de la vida. Gac Méd Caracas. 2015;123(2):94-106.
 26. Martínez-Yancha YP, Chiluisa-Pacheco ML, Bassantes-Ulcungo PM, Vaca-Pérez DF. Microbioma en la placenta y la vagina de una mujer embarazada. Rev Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la Salud. Salud Vida. 2022;6(3):195-204. DOI: 10.35381/s.v.v6i3.2236
 27. Márquez-Ibarra AA, Mariscal-Ramírez BE, González-Ponce AM, Valbuena-Gregorio. Cambios en la microbiota durante el embarazo: revisión narrativa. Ginecol Obstet Méx. 2023;91(7):499-515. DOI: 10.24245/gom.v91i7.8684.
 28. Veerus L, Blaser MJ, Sadovsky Y, Jašarević E. Dad’s gut microbes matter for pregnancy health and baby’s growth. Nature. 2024;629(8012):536-537. DOI: 10.1038/d41586-024-01191-5.
 29. Amato KR, Pradhan P, Mallott EK, Shirola W, Lu A. Host–gut microbiota interactions during pregnancy. Evol Med Public Health. 2024;12(1):7-23. DOI: 10.1093/emph/eoae001.
 30. Lu X, Shi Z, Jiang L, Zhang S. Maternal gut microbiota in the health of mothers and offspring: From the perspective of immunology. Front Immunol. 2024;15:1362784. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1362784

31. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: A proposal. *Microbiome* 2015;3(1):31. DOI: 10.1186/s40168-015-0094-5.
32. Handelsman J, Rondon MR, Brady SF, Clardy J, Goodman RM. Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: A new frontier for natural products. *Chem Biol.* 1998;5(10):R245–9. DOI: 10.1016/s1074-5521(98)90108-9.
33. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(3):473-493. DOI: 10.1007/s00018-018-2943-4.
34. Natividad JM, Verdu EF. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: Pathological and therapeutic implications. *Pharmacol. Res.* 2013;69(1):42–51. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.10.007.
35. Arboleya S, Rios-Covian D, Maillard F, Langella P, Gueimonde M, Martín R. Preterm Delivery: Microbial Dysbiosis, Gut Inflammation and Hyperpermeability. *Front. Microbiol.* 2022;12(1):806338. DOI:10.3389/fmicb.2021.806338.
36. Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11(1):625913. DOI: 10.3389/fcimb.2021.625913.
37. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017;474(11):1823-1836. DOI: 10.1042/BCJ20160510
38. Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019;20(4):461-472. DOI: 10.1007/s11154-019-09512-0.
39. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(1):35-56. DOI: 10.1038/s41575-018-0061-2.
40. De Siena M, Laterza L, Matteo MV, Mignini I, Schepis T, Rizzatti G, 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.

41. Power SE, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. Intestinal Microbiota, Diet and Health. *Br J Nutr.* 2014;111(3):387-402. DOI: 10.1017/S0007114513002560.
42. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444(7122):1022–1023. DOI: 10.1038/4441022a.
43. Mizrahi-Man O, Davenport ER, Gilad Y. Taxonomic classification of bacterial 16S rRNA genes using short sequencing reads: Evaluation of effective study designs. *PLoS One.* 2013;8(1): e53608. DOI: 10.1371/journal.pone.0053608.
44. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473(7346):174–180. DOI: 10.1038/nature09944.
45. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(1):20-32. DOI: 10.1038/nrmicro3552.
46. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26(1):26050. DOI: 10.3402/mehd.v26.26050.
47. Moreno C. Métodos para medir la biodiversidad. Manuales y Tesis SEA, volumen 1. Zaragoza, España: Sociedad Entomológica Aragonesa [Internet]; 2001 [consultado 16 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://entomologia.rediris.es/sea/manytes/metodos.pdf>.
48. Baselga A, Gómez-Rodríguez C. Diversidad alfa, beta y gamma: ¿cómo medimos diferencias entre comunidades biológicas? *Nova Acta Ci. Compostelana (Biología)* [Internet]. 2019 [consultado 16 de octubre de 2024]; 26(1):39-45. Disponible en: <https://revistas.usc.gal/index.php/nacc/article/view/6413>.
49. Whittaker RH. Evolution and measurement of species diversity. *Taxon.* 1972;21(2-3):213-251. DOI: 10.2307/1218190.

50. Lozupone CA, Knight R. Species divergence and the measurement of microbial diversity. *FEMS Microbiol Rev.* 2008;32(4):557-578. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2008.00111.x.
51. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017;81(4): e00036-17. DOI: 10.1128/MMBR.00036-17.
52. Trevisanuto D, Peruzzetto C, Cavallin F, Vedovato S, Cosmi E, Visentin S, et al. Fetal Placental Inflammation Is Associated with Poor Neonatal Growth of Preterm Infants: A Case-Control Study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(15):1484-1490. DOI: 10.3109/14767058.2013.789849.
53. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Bäckhed HK, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell.* 2012;150(3):470-480. DOI: 10.1016/j.cell.2012.07.008.
54. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut Biogeography of the Bacterial Microbiota. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(1):20-32. DOI: 10.1038/nrmicro3552.
55. Zakis DR, Paulissen E, Kornete L, Kaan AMM, Nicu EA, Zaura E. The evidence for placental microbiome and its composition in healthy pregnancies: A systematic review. *J Reprod Immunol.* 2022;149(1):103455. DOI: 10.1016/j.jri.2021.103455.
56. Salter SJ, Cox MJ, Turek EM, Calus ST, Cookson WO, Moffatt MF, et al. Reagent and laboratory contamination can critically impact sequence-based microbiome analyses. *BMC Biol.* 2014;12(1):87. DOI: 10.1186/s12915-014-0087-z.
57. Lauder AP, Roche AM, Sherrill-Mix S, Bailey A, Laughlin AL, Bittinger K, et al. Comparison of placenta samples with contamination controls does not provide evidence for a distinct placenta microbiota. *Microbiome.* 2016;4(1):29. DOI: 10.1186/s40168-016-0172-3.
58. Leon LJ, Doyle R, Diez-Benavente E, Clark TG, Klein N, Stanier P, et al. Enrichment of Clinically Relevant Organisms in Spontaneous Preterm-Delivered Placentas and Reagent Contamination across All

- Clinical Groups in a Large Pregnancy Cohort in the United Kingdom. *Appl Environ Microbiol.* 2018;84(14): e00483-18. DOI: 10.1128/AEM.00483-18.
59. Theis KR, Romero R, Winters AD, Greenberg JM, Gomez-Lopez N, Alhousseini A, et al. Does the human placenta delivered at term have a microbiota? Results of cultivation, quantitative real-time PCR, 16S rRNA gene sequencing, and metagenomics. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(3):267.e1-267.e39. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.10.018.
60. De Goffau MC, Lager S, Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Peacock SJ, et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature.* 2019;572(7769):329-334. DOI: 10.1038/s41586-019-1451-5.
61. Gil A, Rueda R, Ozanne SE, van der Beek EM, van Loo-Bouwman C, Schoemaker M, et al. Is there evidence for bacterial transfer via the placenta and any role in the colonization of the infant gut? - a systematic review. *Crit Rev Microbiol.* 2020;46(5):493-507. DOI: 10.1080/1040841X.2020.1800587.
62. Sterpu I, Fransson E, Hugerth LW, Du J, Pereira M, Cheng L, et al. No evidence for a placental microbiome in human pregnancies at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(3):296.e1-296.e23. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.103.
63. Panzer JJ, Romero R, Greenberg JM, Winters AD, Galaz J, Gomez-Lopez N, et al. Is there a placental microbiota? A critical review and re-analysis of published placental microbiota datasets. *BMC Microbiol.* 2023;23(1):76. DOI: 10.1186/s12866-023-02764-6.
64. González-Blanco M. Microbiota en la embarazada. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2022;82(4):397-400. DOI: 10.51288/00820403.
65. Rold LS, Bundgaard-Nielsen C, Niemann-Holm-Jacobsen J, Glud Ovesen P, Leutscher P, Hagstrøm S, et al. Characteristics of the gut microbiome in women with gestational diabetes mellitus: A systematic review. *PLoS One.* 2022;17(1): e0262618. DOI: 10.1371/journal.pone.0262618.
66. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: Risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(11):639-649. DOI: 10.1038/nrendo.2012.96.

67. Lugo León C, Bolaños N, Vallejo C, Vasquez J, Rivero A, Gonzalez-Blanco M. Diabetes gestacional: factores de riesgo y complicaciones perinatales. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2022;82(1):33-46. DOI:10.51288/00820106.
68. Teixeira RA, Silva C, Ferreira AC, Martins D, Leite-Moreira A, Miranda IM, et al. The Association between Gestational Diabetes and the Microbiome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microorganisms.* 2023;11(7):1749. DOI: 10.3390/microorganisms11071749.
69. Ye D, Huang J, Wu J, Xie K, Gao X, Yan K, et al. Integrative metagenomic and metabolomic analyses reveal gut microbiota-derived multiple hits connected to development of gestational diabetes mellitus in humans. *Gut Microbes.* 2023;15(1):2154552. DOI: 10.1080/19490976.2022.2154552.
70. Song Z, Li S, Li R. An Investigation into the Correlation of Intestinal Flora with Obesity and Gestational Diabetes Mellitus. *Comput Math Methods Med.* 2022;2022(1):5677073. DOI: 10.1155/2022/5677073.
71. Li G, Yin P, Chu S, Gao W, Cui S, Guo S, et al. Correlation Analysis between GDM and Gut Microbial Composition in Late Pregnancy. *J Diabetes Res.* 2021;2021(1):8892849. DOI: 10.1155/2021/8892849.
72. Frost F, Storck LJ, Kacprowski T, Gärtner S, Rühlemann M, Bang C, et al. A structured weight loss program increases gut microbiota phylogenetic diversity and reduces levels of *Collinsella* in obese type 2 diabetics: A pilot study. *PLoS One.* 2019;14(7): e0219489. DOI: 10.1371/journal.pone.0219489.
73. Gomez-Arango LF, Barrett HL, Wilkinson SA, Callaway LK, McIntyre HD, Morrison M, et al. Low dietary fiber intake increases *Collinsella* abundance in the gut microbiota of overweight and obese pregnant women. *Gut Microbes.* 2018;9(3):189-201. DOI: 10.1080/19490976.2017.1406584.
74. Giannella L, Grelloni C, Quintili D, Fiorelli A, Montironi R, Alia S, et al. Microbiome Changes in Pregnancy Disorders. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(2):463. DOI: 10.3390/antiox12020463.
75. Liu Y, Qin S, Feng Y, Song Y, Lv N, Liu F, et al. Perturbations of gut microbiota in gestational diabetes mellitus patients induce hyperglycemia in germ-free mice. *J Dev Orig Health Dis.* 2020;11(6):580-588. DOI: 10.1017/S2040174420000768.

76. Zheng W, Xu Q, Huang W, Yan Q, Chen Y, Zhang L, et al. Gestational Diabetes Mellitus Is Associated with Reduced Dynamics of Gut Microbiota during the First Half of Pregnancy. *mSystems*. 2020;5(2): e00109-20. DOI: 10.1128/mSystems.00109-20.
77. Crusell MKW, Hansen TH, Nielsen T, Allin KH, Rühlemann MC, Damm P, et al. Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome*. 2018;6(1):89. DOI: 10.1186/s40168-018-0472-x.
78. Dualib PM, Fernandes G, Taddei CR, Carvalho CRS, Sparvoli LG, Bittencourt C, et al. The gut microbiome of obese postpartum women with and without previous gestational diabetes mellitus and the gut microbiota of their babies. *Diabetol Metab SynDr*. 2022;14(1):194. DOI: 10.1186/s13098-022-00954-2.
79. Dualib PM, Taddei CR, Fernandes G, Carvalho CRS, Sparvoli LG, Silva IT, et al. Gut Microbiota across Normal Gestation and Gestational Diabetes Mellitus: A Cohort Analysis. *Metabolites*. 2022;12(9):796. DOI: 10.3390/metabo12090796.
80. Simmons D. Prevention of gestational diabetes mellitus: Where are we now? *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(9):824-834. DOI: 10.1111/dom.12495.
81. Santamaria A, Alibrandi A, Di Benedetto A, Pintaudi B, Corrado F, Facchinetti F, et al. Clinical and metabolic outcomes in pregnant women at risk for gestational diabetes mellitus supplemented with myo-inositol: A secondary analysis from 3 RCTs. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(3):300. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.05.018.
82. Assaf-Balut C, García De La Torre N, Durán A, Fuentes M, Bordiú E, Del Valle L, et al. A Mediterranean diet with additional extra virgin olive oil and pistachios reduces the incidence of gestational diabetes mellitus (GDM): A randomized controlled trial: The St. Carlos GDM prevention study. *PLoS One*. 2017;12(10): e0185873. DOI: 10.1371/journal.pone.0185873.
83. Basu A, Feng D, Planinic P, Ebersole JL, Lyons TJ, Alexander JM. Dietary Blueberry and Soluble Fiber Supplementation Reduces Risk of

- Gestational Diabetes in Women with Obesity in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 2021;151(5):1128-1138. DOI: 10.1093/jn/nxaa435.
84. Babadi M, Khorshidi A, Aghadavood E, Samimi M, Kavossian E, Bahmani F, et al. The Effects of Probiotic Supplementation on Genetic and Metabolic Profiles in Patients with Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2019;11(4):1227-1235. DOI: 10.1007/s12602-018-9490-z.
85. Amirani E, Asemi Z, Taghizadeh M. The effects of selenium plus probiotics supplementation on glycemic status and serum lipoproteins in patients with gestational diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr. ESPEN* 2022;48(1):56-62. DOI: 10.1016/j.clnesp.2022.02.010.
86. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Esmailzadeh A. The effect of DASH diet on pregnancy outcomes in gestational diabetes: A randomized controlled clinical trial. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(4):490-495. DOI: 10.1038/ejcn.2013.296.
87. Callaway LK, McIntyre HD, Barrett HL, Foxcroft K, Tremellen A, Lingwood BE, et al. Probiotics for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus in Overweight and Obese Women: Findings From the SPRING Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2019;42(3):364-371. DOI: 10.2337/dc18-2248.
88. Deshpande SS, Balasrinor NH. Placental Defects: An Epigenetic Perspective. *Reprod Sci.* 2018;25(8):1143-1160. DOI: 10.1177/1933719118766265.
89. Nelissen EC, van Montfoort AP, Dumoulin JC, Evers JL. Epigenetics and the placenta. *Hum Reprod Updat.* 2010;17(3):397-417. DOI: 10.1093/humupd/dmq052.
90. Bankole T, Winn H, Li Y. Dietary Impacts on Gestational Diabetes: Connection between Gut Microbiome and Epigenetic Mechanisms. *Nutrients.* 2022;14(24):5269. DOI: 10.3390/nu14245269.
91. Sierra AC, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Adv Nutr.* 2019;10:S17-S30. DOI: 10.1093/advances/nmy078.

92. Zhu W, Shen Y, Liu J, Fei X, Zhang Z, Li M, et al. Epigenetic alternations of microRNAs and DNA methylation contribute to gestational diabetes mellitus. *J Cell Mol Med.* 2020;24(23):13899-13912. DOI: 10.1111/jcmm.15984.
93. Tiffon C. The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics on Human Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3425. DOI: 10.3390/ijms19113425.
94. Rasmussen L, Knorr S, Antoniussen CS, Bruun JM, Ovesen PG, Fuglsang J, et al. The Impact of Lifestyle, Diet and Physical Activity on Epigenetic Changes in the Offspring-A Systematic Review. *Nutrients.* 2021;13(8):2821. DOI: 10.3390/nu13082821.
95. Li Y. Epigenetic Mechanisms Link Maternal Diets and Gut Microbiome to Obesity in the Offspring. *Front Genet.* 2018;9(1):342. DOI: 10.3389/fgene.2018.00342.
96. Miko E, Csaszar A, Bodis J, Kovacs K. The Maternal-Fetal Gut Microbiota Axis: Physiological Changes, Dietary Influence, and Modulation Possibilities. *Life* 2022;12(3):424. DOI: 10.3390/life12030424
97. Organización Panamericana de la Salud. Estados hipertensivos del embarazo. Recomendaciones para la atención de las principales emergencias obstétricas. Washington (D.C.): OPS; 2024.p.1-21. DOI: 10.37774/9789275328514.
98. Carrión-Nessi F, Omaña-Ávila O, Romero S, Mendoza D, Lahoud A, de Marchis M, et al. Síndromes hipertensivos del embarazo: pautas actualizadas para la conducta clínica. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2022;82(2):242-263. DOI: 10.51.288/00820213.
99. Archivo del programa de especialización en Medicina Materno Fetal. Estadísticas de salud perinatal en la Maternidad “Concepción Palacios”. Período 2013-2024. Caracas: MMF; 2024.
100. Faneite Pedro. Mortalidad materna en la región bolivariana de Latinoamérica: área crítica. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2008 [consultado 16 de octubre de 2024]; 68(1):18-24. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322008000100005&lng=es.

101. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: A systematic review. *Lancet*. 2006;367(9516):1066-1074. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68397-9.
102. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):130-137. DOI: 10.1053/j.semperi.2009.02.010.
103. Amarasekara R, Jayasekara RW, Senanayake H, Dissanayake VH. Microbiome of the placenta in pre-eclampsia supports the role of bacteria in the multifactorial cause of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(5):662-669. DOI: 10.1111/jog.12619.
104. Edwards SM, Cunningham SA, Dunlop AL, Corwin EJ. The maternal gut microbiome during pregnancy. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2017;42(6):310-317. DOI: 10.1097/NMC.0000000000000372.
105. Fändriks L. Roles of the gut in the metabolic syndrome: An overview. *J Intern Med*. 2017;281(4):319-336. DOI: 10.1111/joim.12584.
106. Taddei CR, Cortez RV, Mattar R, Torloni MR, Daher S. Microbiome in normal and pathological pregnancies: A literature overview. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(2): e12993. DOI: 10.1111/aji.12993.
107. Nordqvist M, Jacobsson B, Brantsæter AL, Myhre R, Nilsson S, Sengpiel V. Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery: A prospective observational cohort study in Norway. *BMJ Open*. 2018;8(1): e018021. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018021.
108. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(8):469-482. DOI: 10.1038/nri.2017.64
109. Lv LJ, Li SH, Li SC, Zhong ZC, Duan HL, Tian C, et al. Early-Onset Preeclampsia is Associated with Gut Microbial Alterations in Antepartum and Postpartum Women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9(1):224. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00224.
110. Chen X, Li P, Liu M, Zheng H, He Y, Chen MX, et al. Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation. *Gut*. 2020;69(3):513-522. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319101.

111. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep.* 2016;6(1):23129. DOI: 10.1038/srep23129.
112. Stupak A, Kwaśniewski W. Evaluating Current Molecular Techniques and Evidence in Assessing Microbiome in Placenta-Related Health and Disorders in Pregnancy. *Biomolecules.* 2023;13(6):911. DOI: 10.3390/biom13060911.
113. Tabacco S, Ambrosii S, Polsinelli V, Fantasia I, D'Alfonso A, Ludovisi M, et al. Pre-Eclampsia: From Etiology and Molecular Mechanisms to Clinical Tools-A Review of the Literature. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(8):6202-6215. DOI: 10.3390/cimb45080391.
114. Olaniyi KS, Moodley J, Mahabeer Y, Mackraj I. Placental Microbial Colonization and its Association with Pre-eclampsia. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10(1):413. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00413
115. Schoenmakers S, Steegers-Theunissen R, Faas M. The matter of the reproductive microbiome. *Obstet Med.* 2018;12(3):107-115. DOI: 10.1177/1753495X18775899.
116. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome.* 2017;5(1):14. DOI: 10.1186/s40168-016-0222-x.
117. Andersen K, Kesper MS, Marschner JA, Konrad L, Ryu M, Kumar Vr S, et al. Intestinal Dysbiosis, Barrier Dysfunction, and Bacterial Translocation Account for CKD-Related Systemic Inflammation. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(1):76-83. DOI: 10.1681/ASN.2015111285.
118. Van der Giessen J, Binyamin D, Belogolovski A, Frishman S, Tenenbaum-Gavish K, Hadar E, et al. Modulation of cytokine patterns and microbiome during pregnancy in IBD. *Gut.* 2020;69(3):473-486. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318263.
119. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6(237):237ra65. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008599.

120. 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(1):409. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00409.
121. Lv LJ, Li SH, Wen JY, Wang GY, Li H, He TW, et al. Deep metagenomic characterization of gut microbial community and function in preeclampsia. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12(1):933523. DOI: 10.3389/fcimb.2022.933523.
122. Tang WH, Wang Z, Shrestha K, Borowski AG, Wu Y, Troughton RW, et al. Intestinal microbiota-dependent phosphatidylcholine metabolites, diastolic dysfunction, and adverse clinical outcomes in chronic systolic heart failure. *J Card Fail.* 2015;21(2):91-96. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.11.006.
123. Fennema D, Phillips IR, Shephard EA. Trimethylamine and trimethylamine N-oxide, a flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3)-mediated host-microbiome metabolic axis implicated in health and disease. *Drug Metab Dispos.* 2016;44(11):1839-1850. DOI: 10.1124/dmd.116.070615.
124. Sun X, Jiao X, Ma Y, Liu Y, Zhang L, He Y, et al. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;481(1-2):63-70. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.11.017.
125. Lin F, Zeng P, Xu Z Y, Ye DY, Yu X F, Wang N, et al. Treatment of lipoxin A4 and its analogue on low-dose endotoxin induced preeclampsia in rat and possible mechanisms. *Reprod Toxicol.* 2012;34(4):677-685. DOI: 10.1016/j.reprotox.2012.09.009.
126. Cotechini T, Komisarenko M, Sperou A, MacDonald-Goodfellow S, Adams MA, Graham CH. Inflammation in rat pregnancy inhibits spiral artery remodeling leading to fetal growth restriction and features of pre-eclampsia. *J Exp Med.* 2014;211(1):165-179. DOI: 10.1084/jem.20130295.
127. Kell DB, Kenny LC. A dormant microbial component in the development of preeclampsia. *Front Med (Lausanne).* 2016;3(1):60. DOI: 10.3389/fmed.2016.00060.

- 128.Miyoshi J,Hisamatsu T. The impact of maternal exposure to antibiotics on the development of the child gut microbiome. *Immunological Medicine*. 2022;45(2):63-68. DOI: 10.1080/25785826.2021.1963189.
- 129.Sohn K, Underwood MA. Prenatal and postnatal administration of prebiotics and probiotics. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(5):284-289. DOI: 10.1016/j.siny.2017.07.002.
- 130.Sheyholislami H, Connor KL. Are Probiotics and Prebiotics Safe for Use during Pregnancy and Lactation? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;13(7):2382. DOI: 10.3390/nu13072382.
- 131.Davidson SJ, Barrett HL, Price SA, Callaway LK, Dekker Nitert M. Probiotics for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4(4):CD009951. DOI: 10.1002/14651858.CD009951.pub3.
- 132.Gomez Arango LF, Barrett HL, Callaway LK, Nitert MD. Probiotics and pregnancy. *Curr Diab Rep*. 2015;15(1):567. DOI: 10.1007/s11892-014-0567-0.
- 133.Yefet E, Bar L, Izhaki I, Iskander R, Massalha M, Younis JS, et al. Effects of Probiotics on Glycemic Control and Metabolic Parameters in Gestational Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023;15(7):1633. DOI: 10.3390/nu15071633
- 134.Callaway LK, McIntyre HD, Barrett HL, Foxcroft K, Tremellen A, Lingwood BE, et al. Probiotics for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus in Overweight and Obese Women: Findings From the SPRING Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2019;42(3):364-371. DOI: 10.2337/dc18-2248.
- 135.Huang YH, Tain YL, Hsu CN. Maternal Supplementation of Probiotics, Prebiotics or Postbiotics to Prevent Offspring Metabolic Syndrome: The Gap between Preclinical Results and Clinical Translation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):10173. DOI: 10.3390/ijms231710173.