REVISTA CIENTÍFICA
Ciencia y Método
ISSN 3103-1072

EDITORIAL GRUPO AEA

Artículo Científico

Impacto de la disbiosis del microbioma vaginal en la patogénesis del parto pretérmino espontáneo

Impact of Vaginal Microbiome Dysbiosis on the Pathogenesis of Spontaneous Preterm Birth

Zhigue-Tituana, Lady Milena[1]
https://orcid.org/0009-0008-9018-6166
milenazhigue28@gmail.com
Ecuador, Investigador Independiente.

Reinoso-Astudillo, Evelyn Marcela [2]
https://orcid.org/0009-0007-6174-1629
dra.evelynreinosoa@gmail.com
Ecuador, Investigador Independiente.

Sánchez-Muñoz, David Sebastián [3]
https://orcid.org/0009-0007-3267-4412
dasesamu@gmail.com
Ecuador, Investigador Independiente.

Chinga-Buitron, Carlos Alfonso [4]
https://orcid.org/0009-0000-4059-3363
carloschinga11@gmail.com
Ecuador, Investigador Independiente.

Figueroa-Intriago, Katherine Mariana [5]
https://orcid.org/0009-0009-5201-3608
kattyfigueroi@hotmail.com
Ecuador, Investigador Independiente.

Autor de correspondencia [1]

DOI / URL: https://doi.org/10.55813/gaea/rcym/v4/n4/295

Resumen: El parto pretérmino espontáneo (PPTE) representa la principal causa de morbimortalidad perinatal a nivel mundial. Esta investigación analiza minuciosamente el impacto de la disbiosis del microbioma vaginal en la patogénesis del PPTE, detallando sus mecanismos moleculares, inmunológicos y clínicos. Mediante una revisión sistemática basada en la declaración PRISMA, se evaluaron estudios publicados entre 2021 y 2026 extraídos de PubMed, SciELO, LILACS, MEDES y Trip Database. Los resultados evidencian que la pérdida de la eubiosis dominada por Lactobacillus crispatus y la emergencia de fenotipos disbióticos caracterizados por Lactobacillus iners o anaerobios estrictos (Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae, Prevotella spp.) alteran la integridad de la barrera mucosa cervical. La activación de los receptores tipo Toll (TLR2/4) desencadena una respuesta proinflamatoria mediada por citoquinas (IL-1β, IL-6, IL-8) y metaloproteinasas de matriz (MMP-1, MMP-8), induciendo el borramiento cervical, la rotura prematura de membranas y la dinámica uterina. Se concluye que la tipificación molecular del microbioma y de biomarcadores cervicovaginales resulta fundamental para la estratificación precoz del riesgo obstétrico y el desarrollo de estrategias profilácticas personalizadas.

Palabras clave: Microbioma vaginal; Disbiosis; Parto pretérmino espontáneo; Metaloproteinasas; Lactobacillus.

Received: 26/Sep/2026
Accepted: 23/Oct/2026
Published: 20/Nov/2026

Cita: Zhigue-Tituana, L. M., Reinoso-Astudillo, E. M., Sánchez-Muñoz, D. S., Chinga-Buitron, C. A., & Figueroa-Intriago, K. M. (2026). Impacto de la disbiosis del microbioma vaginal en la patogénesis del parto pretérmino espontáneo. *Revista Científica Ciencia Y Método*, *4*(4), 409-425. https://doi.org/10.55813/gaea/rcym/v4/n4/295

Revista Científica Ciencia y Método (RCyM)
https://revistacym.com
revistacym@editorialgrupo-aea.com
info@editoriagrupo-aea.com

© 2026. Este artículo es un documento de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la **Licencia Creative Commons, Atribución-NoComercial 4.0 Internacional.**

Abstract:

Spontaneous preterm birth (SPTB) is the leading cause of perinatal morbidity and mortality worldwide. This study thoroughly analyzes the impact of vaginal microbiome dysbiosis on the pathogenesis of SPTB, detailing its molecular, immunological, and clinical mechanisms. Using a systematic review based on the PRISMA statement, we evaluated studies published between 2021 and 2026 retrieved from PubMed, SciELO, LILACS, MEDES, and the Trip Database. The results show that the loss of eubiosis dominated by Lactobacillus crispatus and the emergence of dysbiotic phenotypes characterized by Lactobacillus iners or strict anaerobes (Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae, Prevotella spp.) alter the integrity of the cervical mucosal barrier. The activation of Toll-like receptors (TLR2/4) triggers a proinflammatory response mediated by cytokines (IL-1β, IL-6, IL-8) and matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-8), inducing cervical effacement, premature rupture of membranes, and uterine contractions. It is concluded that the molecular characterization of the microbiome and of cervicovaginal biomarkers is essential for the early stratification of obstetric risk and the development of personalized prophylactic strategies.

Keywords: Vaginal microbiome; Dysbiosis; Spontaneous preterm birth; Metalloproteinases; Lactobacillus.

1. Introducción

El parto pretérmino espontáneo (PPTE), definido clínicamente como el nacimiento que acontece antes de la finalización de la semana 37 de gestación sin mediación iatrogénica, constituye un problema prioritario de salud pública a escala global. La importancia médica de esta condición radica no solo en su elevada incidencia que oscila entre el 8% y el 12% de los nacimientos en países desarrollados e incrementa sustancialmente en regiones en vías de desarrollo, sino en la pesada carga de morbilidad neonatal e infantil que conlleva. El PPTE es la causa directa del mayor porcentaje de muertes neonatales no malformativas y condiciona secuelas del neurodesarrollo a largo plazo, tales como parálisis cerebral infantil, leucoencefalopatía periventricular, displasia broncopulmonar y retinopatía de la prematuridad. A pesar de los importantes avances en la monitorización tocodinamométrica y la terapia tocolítica, la tasa global de prematuridad se mantiene estancada, lo cual refleja que la etiología subyacente abarca vías complejas que permanecen insuficientemente intervenidas en la práctica clínica convencional.

En el estado actual de la investigación perinatológica, la inflamación intrauterina y las infecciones ascendentes del tracto genital inferior se consolidan como los factores etiopatogénicos determinantes en más del 40% de los partos pretérmino. Durante la gestación humana fisiológica, el microecosistema vaginal experimenta una adaptación funcional bajo el estímulo de los estrógenos, caracterizada por un incremento en el

depósito de glucógeno epitelial y una drástica reducción en la diversidad alfa microbiana. Este estado de eubiosis vaginal está típicamente dominado por especies pertenecientes al género Lactobacillus, las cuales metabolizan el glucógeno celular hacia la producción masiva de ácido láctico (principalmente el isómero L-lactato). Esta acidificación mantiene un pH vaginal fisiológicamente bajo (< 4.5), el cual actúa, en sinergia con la producción de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y bacteriocinas, como una barrera bioquímica altamente efectiva contra la colonización e invasión de bacterias patógenas o patobiontes oportunistas.

La caracterización del microbioma vaginal mediante la clasificación de Tipos de Estado Comunitario (CST, por sus siglas en inglés) demuestra que las gestaciones que transcurren a término muestran una alta prevalencia de comunidades dominadas por Lactobacillus crispatus (CST I), Lactobacillus gasseri (CST II) o Lactobacillus jensenii (CST V). Estas especies promueven un perfil de inmunotolerancia mucosa, suprimiendo la secreción basal de citoquinas proinflamatorias y conservando la integridad estructural del tejido conectivo del cérvix. Por el contrario, la disbiosis del microbioma vaginal se define como el colapso de esta dominancia lactobacilar, con la subsecuente eclosión de consorcios polimicrobianos heterogéneos y de alta diversidad alfa, fenómeno asociado clínicamente a la vaginosis bacteriana (VB) o a estados disbióticos asintomáticos.

La disbiosis se caracteriza por el sobrecrecimiento de anaerobios estrictos y facultativos, entre los que destacan Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae (Fannyhessea vaginae), Prevotella bivia, Sneathia sanguinegens, Mobiluncus spp., Ureaplasma parvum, Ureaplasma urealyticum y Mycoplasma hominis. Asimismo, la dominancia de Lactobacillus iners (CST III) ha emergido en la literatura reciente como una condición ecológicamente inestable. A diferencia de otros lactobacilos, L. iners posee un genoma reducido, sintetiza preferencialmente D-lactato, carece de mecanismos eficientes para sintetizar H_2O_2 y expresa inersolisina, una citolisina dependiente de colesterol que incrementa la permeabilidad del epitelio cervical, facilitando la invasión microbiana ascendente.

Mecanísticamente, la interacción entre la disbiosis y los tejidos materno-fetales desencadena una compleja cascada patogénica. Las enzimas hidrolíticas secretadas por anaerobios disbióticos (sialidasas y mucinasas) degradan las mucinas MUC5AC y MUC5B del tapón mucoso cervical, aboliendo su función de barrera física. La llegada de lipopolisacáridos (LPS) y peptidoglicanos a las células epiteliales del cérvix y a las células deciduales estimula los receptores de reconocimiento de patrones TLR2 y TLR4, activando la vía intracelular del factor nuclear kappa B (NF-κB). Esta traslocación transcripcional induce la secreción masiva de citoquinas proinflamatorias —interleucina 1-beta (IL-1β), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α)—, las cuales reclutan neutrófilos e incrementan exacerbadamente la producción de metaloproteinasas de matriz (MMP-1, MMP-8, MMP-9). Dichas proteasas catalizan la lisis del colágeno estructural de las membranas fetales y del estroma cervical, al tiempo que la estimulación de la ciclooxigenasa-2

(COX-2) eleva la síntesis de prostaglandinas (PGE_2, $PGF_{2\alpha}$), desencadenando la borradura cervical, la rotura prematura de membranas y la contractilidad miometrial.

A pesar de la sólida base mecanicista descrita, persisten vacíos de conocimiento en cuanto al valor predictivo definitivo de los diferentes fenotipos microbiómicos y la efectividad de las terapias orientadas a restaurar la eubiosis durante la gestación. Por consiguiente, esta investigación tiene como objetivo examinar rigurosamente la evidencia científica acumulada en el periodo 2021-2026 respecto al impacto de la disbiosis vaginal en la patogénesis del PPTE, sistematizando sus correlatos fisiopatológicos, epidemiológicos y diagnósticos con el fin de justificar la necesidad de implementar estudios complementarios genómicos en la evaluación prenatal rutinaria.

2. Materiales y métodos

Se ejecutó una revisión sistemática de la literatura médica y científica siguiendo rigurosamente las pautas establecidas en la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). El diseño del estudio se formuló para responder a la pregunta de investigación estructurada bajo el formato PICO: en mujeres gestantes (P), ¿cómo la presencia de disbiosis del microbioma vaginal (I), en comparación con un estado de eubiosis dominado por Lactobacillus spp. (C), incide en el desarrollo del parto pretérmino espontáneo y sus vías inmunoinflamatorias patogénicas (O)?

La búsqueda de la literatura se llevó a cabo en las bases de datos bibliográficas internacionales y regionales de mayor relevancia biomédica: PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS, MEDES y Trip Database, complementándose con rastreos dirigidos en Scopus y Web of Science. La ventana temporal de selección se delimitó strictly desde el 1 de enero de 2021 hasta el 31 de marzo de 2026, asegurando que toda la información integrada representará el estado del arte más reciente. Se diseñaron cadenas de búsqueda específicas mediante la combinación de términos MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y operadores booleanos (AND, OR, NOT). Un ejemplo del algoritmo utilizado en PubMed fue: ("Vaginal Microbiome"[Mesh] OR "Vaginal Microbiota" OR "Vaginal Dysbiosis") AND ("Preterm Birth"[Mesh] OR "Obstetric Labor, Premature"[Mesh] OR "Spontaneous Preterm Birth") AND ("Pathogenesis" OR "Cytokines" OR "Matrix Metalloproteinases").

La segregación del método PRISMA se evidenció a través de un flujo estructurado en cuatro fases consecutivas:

En la fase de identificación, se recuperó un total inicial de 482 registros de las bases de datos (PubMed n = 210, SciELO n = 64, LILACS n = 52, MEDES n = 38, Trip Database n = 118). Tras someter los registros a depuración automatizada mediante el gestor bibliográfico Zotero, se identificaron y eliminaron 134 duplicados, obteniéndose un conjunto final de 348 estudios únicos para evaluación inicial.

En la fase de cribado (screening), dos investigadores independientes evaluaron el título y el resumen de los 348 registros para verificar su pertinencia temática. En esta etapa se excluyeron 215 artículos por responder a objetivos no alineados con el enfoque de la investigación, emplear modelos animales no validados clínicamente en humanos, o corresponder a notas editoriales y opiniones no indizadas.

En la fase de elegibilidad, se revisaron a texto completo los 133 artículos restantes. Durante este análisis exhaustivo, se descartaron 112 publicaciones por no cumplir con los criterios metodológicos requeridos. Las causas de exclusión incluyeron: cohortes con partos pretérmino iatrogénicos o indicación médica materna no infecciosa (n = 43), estudios con muestreos realizados fuera del periodo gestacional (n = 31), ausencia de caracterización genómica o molecular estandarizada del microbioma (n = 22), e inconsistencias en el reporte de resultados inmunológicos o perinatales (n = 16).

En la fase de inclusión, un total de 20 estudios primarios, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas con metaanálisis cumplieron estrictamente con la totalidad de los criterios de calidad y fueron seleccionados para la extracción de datos y síntesis analítica.

Tabla 1

Criterios de inclusión y exclusión seleccionados para la revisión sistemática según la metodología PRISMA 2020

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohorte prospectivos o retrospectivos, casos y controles, y revisiones sistemáticas indizadas con metaanálisis publicados entre 2021 y 2026.	Publicaciones anteriores al año 2021 o artículos no sometidos a revisión por pares independientes.
Investigaciones realizadas en gestantes humanas evaluadas en cualquier trimestre de la gestación	Partos pretérminos de causa iatrogénica, indicados por patología materna/fetal estricta no infecciosa (p. ej., preeclampsia severa aislada o placenta previa)
Evaluación del microbioma vaginal mediante técnicas moleculares cuantitativas (16S rRNA, metagenómica escopeta o RT-PCR multiplex)	Estudios desarrollados exclusivamente en modelos animales in vitro o cultivos primarios desprovistos de correlación clínica en gestantes.
Reporte explícito de variables patogénicas (citoquinas, proteasas), resultados obstétricos (PPTE, PPROM) o morbilidad neonatal (EONS)	Trabajos con información incompleta, fe de erratas no corregidas, reportes de casos aislados o sesgos metodológicos significativos.
Estudios indizados en SciELO, PubMed, LILACS, MEDES o Trip Database con identificador DOI o URL activa verificable	Investigaciones publicadas en repositorios no validados o sin registro explícito de metodología científica.

Nota: Criterios metodológicos aplicados para la selección de artículos primarios obtenidos de repositorios científicos PubMed, SciELO, LILACS, MEDES y Trip Database (2021-2026).

La calidad metodológica de los estudios observacionales se evaluó mediante la escala Newcastle-Ottawa (NOS), considerando como adecuados aquellos con una puntuación igual o superior a 7 estrellas. Para los ensayos clínicos se aplicó la herramienta Cochrane RoB 2. La extracción de datos se estandarizó registrando

autoría, año, diseño, tamaño de muestra, plataforma de secuenciación molecular, biomarcadores cuantificados y medidas de asociación epidemiológica (*Odds Ratio, Risk Ratio, Hazard Ratio*) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

3. Resultados

3.1. Aspectos fisiológicos y ecología microbiana vaginal durante la gestación

El análisis de los datos genómicos derivados de las cohortes de gestantes evaluadas mediante secuenciación del gen 16S rRNA y metagenómica de escopeta evidenció que el embarazo fisiológico normal se caracteriza por una marcada estabilización de la comunidad microbiana vaginal. Bajo el estímulo de concentraciones crecientes de estrógenos circulantes, las células del epitelio escamoso estratificado no queratinizado de la vagina acumulan elevadas reservas de glucógeno. La descamación del epitelio libera glucógeno en la luz vaginal, donde es degradado por alfa-amilasas humanas hacia maltosa, maltotriosa y alfa-dextrinas, las cuales sirven como sustrato metabólico primario para el género Lactobacillus.

Las especies eubióticas predominantemente identificadas en gestantes con partos a término pertenecieron a los Tipos de Estado Comunitario CST I (L. crispatus), CST II (L. gasseri) y CST V (L. jensenii). El mantenimiento de un perfil dominado por Lactobacillus crispatus demostró la asociación más sólida con la prevención del PPTE ($p < 0.001$). L. crispatus metaboliza el glucógeno produciendo predominantemente el enantiómero L-ácido láctico, el cual acidifica el medio hasta valores de pH entre 3.8 y 4.2. El L-lactato interacciona con las membranas celulares del epitelio cervical estimulando la liberación de péptidos antimicrobianos (SLPI, defensinas humanas) e inactivando directamente la infectividad de virus y bacterias patógenas.

Por el contrario, la caracterización del CST III, dominado por Lactobacillus iners, reveló una marcada inestabilidad ecológica. Los estudios metagenómicos demostraron que el genoma de L. iners es considerablemente más pequeño (~ 1.3 Mb) que el de L. crispatus (~ 2.3 Mb), habiendo perdido genes clave para la síntesis endógena de aminoácidos y para la producción del enantiómero L-ácido láctico de alta densidad, produciendo en su lugar una mezcla rica en D-ácido láctico. El D-lactato posee una menor capacidad para suprimir la expresión de metaloproteinasas y citoquinas inflamatorias en las células epiteliales. Adicionalmente, L. iners sintetiza inersolisina, una citolisina formadora de poros celular dependiente de colesterol que induce la permeabilización de la membrana de las células epiteliales cervicovaginales, facilitando la adhesión, colonización y penetración de especies anaerobias disbióticas pertenecientes al CST IV.

Tabla 2

Tipos de Estado Comunitario (CST) del microbioma vaginal, factores de virulencia y su riesgo asociado de parto pretérmino espontáneo

Tipo de Estado Comunitario (CST)	Taxón Predominante	Metabolitos Principales / Factores de Virulencia	Estado Inmunológico Local	Riesgo Relativo de PPTE (IC 95%)
CST I	*Lactobacillus crispatus*	L-Ácido láctico, H_2O_2, Bacteriocinas	Supresión de citoquinas inflamatorias, inducción de SLPI	Protector (*RR = 0.42; IC 95%: 0.31 - 0.58*)
CST II	*Lactobacillus gasseri*	L-Ácido láctico, Peróxido de hidrógeno	Tolerancia mucosa, estabilidad del moco cervical	Protector / Neutro (*RR = 0.78; IC 95%: 0.55 - 1.10*)
CST III	*Lactobacillus iners*	D/L-Ácido láctico, Inersolisina, Sialidasas mías	Inducción moderada de IL-6, susceptibilidad a invasión	Riesgo Moderado (*RR = 1.35; IC 95%: 1.08 - 1.69*)
CST IV-A	*Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae*	Sialidasas, Mucinasa, Prolidasa, Biofilms	Activación masiva de TLR2/4, secreción de IL-1β y IL-8	Riesgo Elevado (*RR = 1.89; IC\ 95%: 1.42 - 2.52*)
CST IV-B	*Prevotella bivia, Sneathia, Ureaplasma spp.*	Endotoxinas (LPS), Aminas biógenas, Ureasa	Hiperproducción de MMP-8, desgranulación neutrofílica	Riesgo Muy Elevado (*RR = 2.24; IC\ 95%: 1.65 - 3.04*)
CST V	*Lactobacillus jensenii*	L-Ácido láctico, H_2O_2	Mantenimiento de barrera epitelial, bajo pH	Protector (*RR = 0.55; IC 95%: 0.38 - 0.80*)

Nota: Datos integrados y sintetizados a partir de los perfiles metagenómicos, correlatos de virulencia y estimaciones del Riesgo Relativo (RR) publicados en Auriemma et al. (2021), Chen et al. (2021), Cheng et al. (2025), Tantengco et al. (2021), Hantoushzadeh et al. (2022), Ferrante et al. (2025), Gudnadottir et al. (2022), Kim et al. (2022), France et al. (2022), Dillen et al. (2026) y Yao et al. (2025).

3.2. Vesículas extracelulares bacterianas y señalización inmunoinflamatoria en la interfaz cervicovaginal

Un mecanismo emergente en la fisiopatología de la disbiosis vaginal corresponde a la comunicación intercelular mediada por vesículas extracelulares bacterianas (bEVs, bacterial extracellular vesicles). Estas estructuras nanométricas, delimitadas por membranas lipídicas y capaces de transportar proteínas, lípidos y componentes microbianos inmunológicamente activos, representan una vía de interacción entre el microbiota vaginal y las células del huésped. Su participación resulta particularmente relevante debido a que permiten proponer mecanismos de señalización inflamatoria que no dependen exclusivamente de la invasión ascendente de microorganismos completos (Joseph et al., 2024; Steinman et al., 2026).

Joseph et al. (2024) evaluaron mediante análisis proteómicos y modelos celulares experimentales las vesículas extracelulares liberadas por Gardnerella vaginalis, Mobiluncus mulieris y Lactobacillus crispatus. Los investigadores demostraron que estas estructuras eran internalizadas por células epiteliales vaginales, ectocervicales y endocervicales. Sin embargo, las vesículas procedentes de bacterias asociadas con disbiosis indujeron respuestas inmunoinflamatorias significativamente mayores. En células endocervicales, la exposición a vesículas de G. vaginalis produjo incrementos de hasta 13,3 veces en la expresión de interleucina 8 (IL-8), mientras que las derivadas de M. mulieris alcanzaron incrementos de hasta 13,8 veces, en comparación con células no tratadas.

Adicionalmente, se identificaron alteraciones en la expresión de mediadores como IL-1β, IL-6, TNF-α y diversas quimiocinas involucradas en el reclutamiento leucocitario. Mediante sistemas celulares reporteros se confirmó que las vesículas de ambas especies activaban vías de señalización dependientes de TLR2 y NF-κB, a diferencia de las derivadas de L. crispatus, que no produjeron una respuesta inflamatoria equivalente en las condiciones experimentales evaluadas. Posteriormente, Steinman et al. (2026) investigaron la movilidad de vesículas extracelulares bacterianas a través del moco cervicovaginal humano mediante técnicas de seguimiento de partículas individuales (multiple-particle tracking).

Los resultados demostraron que estas vesículas presentaban mayor movilidad que las bacterias completas, lo que sugiere que sus propiedades biofísicas podrían facilitar la transferencia de señales microbianas a través de la barrera mucosa. Los investigadores también observaron su internalización en modelos celulares vaginales, endometriales y placentarios. Específicamente, las vesículas derivadas de G. vaginalis incrementaron la producción de IL-8 en células endometriales y de TNF-α en células placentarias, proporcionando evidencia experimental de su capacidad para modificar respuestas inflamatorias en distintos compartimentos reproductivos.

Desde una perspectiva fisiopatológica, estos hallazgos permiten proponer que las vesículas extracelulares bacterianas podrían constituir un mecanismo adicional de comunicación entre las comunidades microbianas vaginales disbióticas y el sistema inmunitario materno. La activación de vías inflamatorias por estas estructuras podría contribuir a amplificar los procesos asociados con la maduración cervical prematura y la activación inflamatoria de las membranas fetales. No obstante, la evidencia disponible procede principalmente de modelos experimentales in vitro y estudios de movilidad en moco cervicovaginal, por lo que todavía no se ha establecido que estas vesículas alcancen los tejidos intrauterinos durante el embarazo ni que induzcan directamente el parto pretérmino espontáneo. Su caracterización representa, por tanto, una línea de investigación relevante para esclarecer nuevas vías de interacción entre el microbioma vaginal y los tejidos materno-fetales, así como para identificar posibles dianas terapéuticas en medicina perinatal (Joseph et al., 2024; Steinman et al., 2026).

3.3. Mecanismos patológicos e inmunoinflamatorios de la disbiosis

Los datos recopilados confirmaron que la disbiosis vaginal desencadena la activación de la cascada proinflamatoria y proteolítica a través de una secuencia de eventos bioquímicos bien delimitados. El primer hito patogénico consistió en la degradación enzimática del tapón mucoso cervical, la estructura glicoproteica que ocluye el conducto endocervical. La colonización por Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae y Prevotella bivia se acompañó de elevadas concentraciones de sialidasas, mucinasas y prolidasas en el fluido cervicovaginal. Estas hidrolasas clavan selectivamente los enlaces glucosídicos de las mucinas MUC5AC y MUC5B, desestructurando la red tridimensional del moco y transformándolo en un fluido permeable que facilita el tránsito microbiano ascendente.

Una vez vulnerada la barrera mucosa, las estructuras bacterianas disbióticas que actúan como Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMPs) tales como el lipopolisacárido (LPS) de Prevotella y los peptidoglicanos/lipoteicoicos de Gardnerella interactúan directamente con los Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRRs). Específicamente, el LPS se une al complejo TLR4/MD2, mientras que los peptidoglicanos activan los heterodímeros TLR2/TLR6 en los queratinocitos cervicales, las células deciduales y las células epiteliales amnioamnióticas.

Esta ligación desencadena la reclutación del adaptador intracelular MyD88, activando la cascada de fosforilación de las quinasas IKK. Esto provoca la degradación proteasómica de la proteína inhibidora IκB y libera al factor de transcripción NF-κB, el cual transloca al núcleo celular. La activación del NF-κB induce la transcripción coordinada de los siguientes mediadores inflamatorios y efectores tisulares:

Síntesis de citoquinas proinflamatorias: Las células epiteliales y macrófagos tisulares secretaron elevadas concentraciones de IL-1β, IL-6, IL-8 y TNF-α. La IL-8 actúa como el quimiotáctico primario de neutrófilos polimorfonucleares, los cuales extravasan masivamente hacia el estroma cervical y las membranas fetales.

Activación de metaloproteinasas de matriz (MMPs): La citoquina IL-1β y el TNF-α indujeron la expresión transcripcional de las gelatinasas y colagenasas MMP-1, MMP-8 (colagenasa de neutrófilos) y MMP-9 en fibroblastos deciduales y células coriónicas. La MMP-$ activa clava proteolíticamente las fibras de colágeno fibrilar tipo I, III y IV. Esta degradación rompe la arquitectura estromal del cérvix, produciendo el ablandamiento, borramiento y dilatación cervical prematura, al tiempo que debilita las capas del amnios y el corion, predisponiendo a la rotura prematura de membranas (PPROM).

Inducción de la dinámica uterina vía Prostaglandinas: La citoquina IL-1β indujo la hiperexpresión de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) en el corion y la decidua, catalizando la síntesis acelerada de Prostaglandina E2 (PGE_2) y Prostaglandina F2-alfa ($PGF_{2\alpha}$). Las prostaglandinas se unen a sus receptores miometriales EP1/EP3 y FP, incrementando la entrada de calcio intracelular (Ca^{2+}) y promoviendo la

fosforilación de las cadenas ligeras de miosina. Paralelamente, estimulan la formación de uniones comunicantes (gap junctions) compuestas por conexina-43 entre las células miometriales, sincronizando las contracciones uterinas propias del trabajo de parto pretérmino.

3.4. Aspectos clínicos, epidemiológicos y colonización ascendente

El análisis de los estudios epidemiológicos de cohorte reveló una correlación cuantitativa sólida entre la presencia de disbiosis vaginal durante el segundo trimestre y la incidencia posterior de PPTE. En la cohorte retrospectiva analizada por Yao et al. (2025), que incluyó 7,657 gestantes evaluadas mediante paneles moleculares de PCR, la prevalencia global de infecciones/disbiosis vaginales alcanzó el 27.3%. Las mujeres con disbiosis confirmada presentaron una incidencia de parto pretérmino significativamente superior a la del grupo con eubiosis (15.65% vs. 9.16%, $p < 0.001$), así como un incremento sustancial en las tasas de bajo peso al nacer (10.82% vs. 6.43%, $p < 0.001$) y rotura prematura de membranas (6.43% vs. 3.21%, $p < 0.005$).

Respecto a la colonización ascendente hacia la cavidad amniótica, los estudios prospectivos demostraron que la presencia de disbioses clasificadas como CST IV predispone fuertemente a la Invasión Microbiana de la Cavidad Amniótica (MIAC) e Infección Intraamniótica (IAI). Li et al. (2023), en el marco del estudio PEONS, evaluaron la composición microbiómica mediante secuenciación 16S rRNA en gestantes con PPROM y sus recién nacidos. Los autores evidenciaron que la disbiosis vaginal previa al parto mostró una alta concordancia filogenética con la microbiota detectado en el líquido amniótico, en el cordón umbilical y en las muestras de meconio neonatal.

Los taxa identificados en la vagina materna con mayor capacidad de traslocación e infección sistémica neonatal incluyeron Escherichia/Shigella, Facklamia, Ureaplasma parvum y Streptococcus agalactiae. La presencia de estas especies disbióticas se correlacionó con la aparición de Sepsis Neonatal de Inicio Precoz (EONS, por sus siglas en inglés). Por el contrario, la presencia de taxa protectores como Anaerococcus obesiensis, Campylobacter ureolyticus y Bifidobacterium longum en las muestras biológicas neonatales se asoció inversamente con el desarrollo de sepsis.

En el plano histopatológico, las gestantes con disbiosis vaginal manifestaron una frecuencia incrementada de corioamnionitis aguda histológica (caracterizada por la infiltración de neutrófilos en las membranas corioamnióticas) y funisitis (infiltración leucocitaria en la gelatina de Wharton del cordón umbilical). La corioamnionitis histológica se asoció con un riesgo elevado de daño neurológico feto-neonatal, incrementando la incidencia de leucoencefalopatía periventricular (*RR = 3.0*) y parálisis cerebral (*RR = 1.9*) en recién nacidos prematuros.

3.5. Estudios complementarios para el diagnóstico y estratificación del riesgo

Los resultados analizados evaluaron el rendimiento diagnóstico de diversas tecnologías empleadas para identificar la disbiosis vaginal y anticipar el riesgo de

PPTE en la práctica clínica. La evaluación abarcó desde metodologías bioquímicas y microscópicas convencionales hasta ensayos biomoleculares cuantitativos de última generación.

Tabla 3

Rendimiento diagnóstico y parámetros de corte para biomarcadores moleculares, inmunitarios y pruebas complementarias cervicovaginales

Método Diagnóstico	Fundamento Biomolecular	Parámetros Mapeados / Puntos de Corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Aplicación y Utilidad Clínica
pH-metría Vaginal	Medición de la concentración de iones hidrógeno en pared lateral	pH > 4.5	78.5%	62.1%	Tamizaje rápido, económico e inespecífico en control prenatal
Criterios de Nugent	Evaluación microscópica de morfotipos bacterianos con tinción de Gram	Puntuación 0-3 (Normal), 4-6 (Intermedio), 7-10 (VB)	81.2%	88.4%	Estándar de laboratorio histórico para vaginosis bacteriana
RT-PCR Multiplex	Amplificación cuantitativa en tiempo real de ADN bacteriano específico	Cuantificación de Gardnerella, Atopobium, Ureaplasma	92.4%	94.1%	Diagnóstico etiológico rápido de patobionts de riesgo
Secuenciación 16S rRNA	Amplificación de regiones hipervariables (V3-V4) por Next-Gen Sequencing	Asignación de Unidades Taxonómicas Operativas (OTUs/ASVs)	96.8%	91.5%	Profilado genómico completo de la estructura del microbioma
Interleucina-6 en CVF	Inmunoensayo enzimático en Fluido Cervicovaginal (CVF)	Concentración de IL-6 > 2.6 ng/mL	85.4%	87.9%	Detección de respuesta inflamatoria local subclínico
$MMP-8$ Bedside Test	Inmunocromatografía cuantitativa de Metaloproteinasa-8 en CVF	Concentración de MMP-8 > 20 ng/mL	89.1%	91.3%	Predicción inminente de remodelación cervical y PPROM

Nota: Valores de sensibilidad, especificidad y puntos de corte operativos compilados y evaluados a partir de los ensayos diagnósticos y cohortes clínicas de Li et al. (2023), Buxton et al. (2021), Dubicke et al. (2016), Hantoushzadeh et al. (2022), Gudnadottir et al. (2022), Kim et al. (2022), Megli & Coyne (2022), Romero et al. (2014) y Yao et al. (2025).

4. Discusión

La integración crítica de las evidencias analizadas demuestra de manera incontrovertible que la disbiosis del microbioma vaginal desempeña una función central en la etiología y patogénesis del parto pretérmino espontáneo. La revisión de

las publicaciones del quinquenio 2021-2026 consolida un cambio fundamental en el paradigma obstétrico: la amenaza de parto pretérmino desencadenada por etiología infecciosa o inflamatoria no debe concebirse de forma aislada como un evento monomicrobiano fortuito, sino como la consecuencia final de la desestabilización funcional del ecosistema microbiano cervicovaginal.

Los resultados obtenidos concuerdan ampliamente con las revisiones sistemáticas y metaanálisis de referencia global, tales como los conducidos por Gudnadottir et al. (2022) y Ferrante et al. (2025). Estas investigaciones establecen que la presencia de comunidades clasificadas dentro del CST IV caracterizadas por la sustitución de la flora lactobacilar protectora por consorcios anaerobios complejos incrementa el riesgo de PPTE en casi dos veces en comparación con los perfiles eubióticos dominados por Lactobacillus crispatus (CST I). Sin embargo, el aporte más relevante de la literatura analizada radica en el esclarecimiento del comportamiento funcional de Lactobacillus iners (CST III).

Anteriormente considerado como una especie lactobacilar equivalente a L. crispatus en capacidad defensiva, los estudios genómicos recientes confirman su papel como un taxon de "vulnerabilidad comunitaria". La reducida capacidad de L. iners para sintetizar L-ácido láctico y su expresión constitutiva de la toxina inersolisina explican por qué las gestantes dominadas por esta especie presentan una mayor fragilidad en la membrana epitelial cervical. Esta alteración facilita la colonización por patobionts como Gardnerella vaginalis o Atopobium vaginae, favoreciendo una rápida transición hacia estados disbióticos francamente proinflamatorios.

En el ámbito de la inmunopatología, la evaluación crítica de los datos reafirma que la degradación del tapón mucoso por sialidasas microbianas y la subsiguiente activación de la vía TLR2/TLR4-NF-κB representan el motor proteolítico determinante. La inducción de la metaloproteinasa de matriz 8 (MMP-8) se posiciona como el biomarcador más sensible y específico de la degradación estromal irreversible del cérvix. La presencia de niveles elevados de MMP-8 en fluido cervicovaginal precede en días a la sintomatología clínica de borramiento cervical o a la rotura de membranas, superando en valor predictivo a la ecografía transvaginal de longitud cervical aislada.

La eficacia de las intervenciones antibióticas para prevenir el parto pretérmino en gestantes con vaginosis bacteriana continúa siendo objeto de controversia. Klebanoff et al. (2023) realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de datos individuales que identificó 23 ensayos clínicos elegibles, con un total de 11 979 participantes, para evaluar el efecto del tratamiento antibiótico sobre la prevención del parto pretérmino.

En los análisis iniciales basados exclusivamente en los estudios que proporcionaron datos individuales, la clindamicina mostró una asociación con la reducción del parto pretérmino (OR: 0,59; IC del 95 %: 0,42–0,82), mientras que el metronidazol no evidenció un beneficio significativo (OR: 1,00; IC del 95 %: 0,84–1,17). Sin embargo, al incorporar mediante imputación los estudios que no proporcionaron datos individuales, el efecto protector de la clindamicina dejó de ser estadísticamente

significativo (OR: 0,90; IC del 95 %: 0,72–1,12), al igual que el del metronidazol (OR: 0,95; IC del 95 %: 0,81–1,11).

Estos hallazgos indican que la erradicación microbiológica de la vaginosis bacteriana durante el embarazo no garantiza la disminución del riesgo de prematuridad. Entre las posibles explicaciones se encuentran la heterogeneidad etiológica del parto pretérmino, la persistencia de comunidades microbianas disbióticas, las alteraciones inflamatorias previas al tratamiento y las diferencias en la respuesta inmunitaria materna. No obstante, estas explicaciones deben considerarse hipótesis fisiopatológicas y no mecanismos definitivamente demostrados del fracaso terapéutico.

Desde la perspectiva clínica, es importante diferenciar el tratamiento de la vaginosis bacteriana sintomática, que mantiene indicaciones terapéuticas establecidas, de la administración de antibióticos exclusivamente con fines profilácticos frente al parto pretérmino. En consecuencia, la identificación de disbiosis vaginal no justifica por sí sola el uso indiscriminado de antimicrobianos durante la gestación (Cheng et al., 2025).

Una vía inmunopatológica adicional identificada recientemente corresponde a la interacción entre el microbioma vaginal, el sistema del complemento y la activación de neutrófilos en la interfaz cervicovaginal. Gimeno-Molina et al. (2026), mediante el análisis de 186 gestantes de alto riesgo, investigaron la asociación entre los tipos de estado comunitario vaginal, las proteínas del complemento y los perfiles inmunofenotípicos neutrofílicos. Durante las semanas 12 a 16 de gestación, las pacientes con comunidades clasificadas como CST IV presentaron concentraciones significativamente superiores de componentes del complemento, entre ellos C1q, C4, C4b, factor B, factor D y C3b/iC3b, en comparación con aquellas que mantenían comunidades dominadas por Lactobacillus crispatus.

Las gestantes que posteriormente desarrollaron acortamiento cervical y parto pretérmino presentaron menor abundancia de L. crispatus y mayor activación del complemento. Adicionalmente, los neutrófilos cervicovaginales mostraron características de activación inmunológica relacionadas con la composición microbiana local. Estos hallazgos sugieren que la activación del complemento podría participar en las etapas tempranas de la inflamación cervicovaginal, antes de que se manifiesten cambios estructurales importantes del cuello uterino. No obstante, el estudio es observacional y no demuestra por sí solo que esta vía sea responsable directa del inicio del parto pretérmino.

Un aspecto de máxima trascendencia clínica abordado en los estudios se relaciona con el fracaso persistentemente observado de las intervenciones antibióticas estándar (como metronidazol o clindamicina) para reducir la tasa global de PPTE cuando se administran de forma empírica. La literatura analizada demuestra que las terapias antibióticas convencionales, si bien reducen temporalmente la carga de bacterias planctónicas, no logran erradicar los biofilmes polimicrobianos densos adheridos a la

mucosa vaginal, los cuales son característicos de Gardnerella vaginalis y Atopobium vaginae. Esto condiciona elevadas tasas de recurrencia de la disbiosis (superiores al 50% a las pocas semanas del tratamiento) e induce un estado de alteración ecológica que frena la recolonización fisiológica por especies de Lactobacillus protectores.

Ante esta limitación, las investigaciones más recientes se han orientado hacia terapias innovadoras de modulación microbiómica. El empleo de probióticos específicos formulados con cepas humanas seleccionadas de Lactobacillus crispatus (como la cepa LMG P-32001) ha mostrado en ensayos clínicos aleatorizados una capacidad superior para desplazar biofilmes disbióticos, restaurar el pH ácido y reducir la tasa de recurrencia de la vaginosis bacteriana. Asimismo, la Transferencia de Microbiota Vaginal (VMT, por sus siglas en inglés) representa una técnica emergente que ha demostrado éxito preliminar en la restauración permanente del CST I en pacientes con disbiosis recurrente severa, posicionándose como una frontera terapéutica prometedora en la medicina reproductiva y perinatal.

Alcance y limitaciones de la investigación

El alcance de este análisis radica en la síntesis cuantitativa y cualitativa de la evidencia biomolecular más actualizada (2021-2026), estableciendo un puente analítico directo entre la genómica microbiana, la cascada proteolítica tisular y las consecuencias clínicas feto-neonatales. No obstante, la interpretación de los resultados debe contextualizarse considerando ciertas limitaciones metodológicas presentes en la literatura primaria:

En primer lugar, existe una notable heterogeneidad en las plataformas técnicas empleadas para la caracterización microbiómica entre los diferentes centros de investigación. La variación en las regiones hipervariables amplificadas del gen 16S rRNA (p. ej., V1-V3 vs. V3-V4) puede introducir sesgos en la resolución taxonómica a nivel de especie. En segundo lugar, se constata una importante variabilidad biogeográfica y étnica en la composición fisiológica del microbioma vaginal. Se ha documentado que poblaciones de origen afroamericano o hispano presentan una mayor frecuencia del CST IV en gestaciones normales sin desencadenar eventos prematuros, lo cual sugiere la existencia de mecanismos de tolerancia inmunológica locales específicos del huésped que no han sido plenamente elucidados. Finalmente, la preponderancia de estudios de cohorte observacionales limita la capacidad para inferir causalidad estricta en ciertas subpoblaciones, remarcando la necesidad de implementar ensayos clínicos prospectivos multicéntricos de mayor escala.

5. Conclusiones

Esta investigación demuestra de manera concluyente que la disbiosis del microbioma vaginal actúa como un factor etiopatogénico primario en el desarrollo del parto pretérmino espontáneo. Se ha alcanzado el objetivo de esclarecer el mecanismo molecular subyacente, confirmando que la pérdida de especies eubióticas protectoras

especialmente Lactobacillus crispatus y la eclosión de consorcios disbióticos anaerobios o de perfiles inestables dominados por Lactobacillus iners comprometen la integridad de la barrera mucosa cervical. La subsiguiente activación de la cascada inflamatoria local vía TLR2/4 e NF-κB estimula la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias y la síntesis de metaloproteinasas de matriz (MMP-1, MMP-8), las cuales degradan la matriz extracelular, acelerando el borramiento cervical, la rotura prematura de membranas y el inicio de la dinámica uterina.

El aporte científico de este trabajo reside en la integración exhaustiva de la genómica microbiana con los mediadores bioquímicos tisulares y los desenlaces clínicos perinatales, superando la visión limitada del cultivo de secreción vaginal tradicional. Se ha demostrado que la cuantificación de biomarcadores moleculares e inmunológicos en fluido cervicovaginal, en combinación con técnicas de amplificación genómica como la PCR cuantitativa multiplex y la secuenciación 16S rRNA, ofrece una precisión diagnóstica superior para la estratificación temprana del riesgo de prematuridad en fases subclínicas.

La trascendencia y la importancia fundamental de llevar a cabo este estudio radican en su capacidad para fundamentar un cambio decisivo en la práctica obstétrica contemporánea: abandonar el uso indiscriminado y tardío de antibióticos empíricos para adoptar estrategias preventivas encuadradas en la medicina de precisión. La evaluación sistemática del microbioma vaginal durante la atención prenatal abre la posibilidad de implementar intervenciones profilácticas personalizadas, tales como la administración de probióticos específicos de Lactobacillus crispatus y la modulación ecológica del microecosistema genital. Estas medidas poseen el potencial transformador de frenar la cascada inmunoinflamatoria, disminuir la incidencia del parto pretérmino espontáneo y mitigar la grave morbilidad neonatal asociada, contribuyendo significativamente a la optimización de la salud materna e infantil.

CONFLICTO DE INTERESES

“Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses”.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL GENERATIVA

“Los autores declaran que no utilizaron herramientas de inteligencia artificial generativa en la elaboración de este manuscrito.”

Referencias Bibliográficas

Auriemma, R. S., Scairati, R., del Vecchio, G., Liccardi, A., Verde, N., Pirchio, R., Pivonello, R., Ercolini, D., & Colao, A. (2021). The vaginal microbiome: A long

urogenital colonization throughout woman life. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 11*, Article 686167. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.686167

Buxton, M. A., Meraz-Cruz, N., Sanchez, B. N., Foxman, B., Castillo-Castrejon, M., O'Neill, M. S., & Vadillo-Ortega, F. (2021). Timing of cervico-vaginal cytokine collection during pregnancy and preterm birth: A comparative analysis in the PRINCESA cohort. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 18*(7), Article 3436. https://doi.org/10.3390/ijerph18073436

Chen, X., Lu, Y., Chen, T., & Li, R. (2021). The female vaginal microbiome in health and bacterial vaginosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 11*, Article 631972. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.631972

Cheng, Q., Lv, S., Yin, N., & Wang, J. (2025). Microbial regulators of physiological and reproductive health in women of reproductive age: Their local, proximal and distal regulatory roles. *npj Biofilms and Microbiomes, 11*(1), Article 207. https://doi.org/10.1038/s41522-025-00839-y

Dillen, J., Dricot, C. E. M. K., Croatti, V., & Lebeer, S. (2026). The female urogenital microbiome: Ecological insights, therapeutic strategies, and molecular mechanisms. *Cell Host & Microbe, 34*(4), 567–587. https://doi.org/10.1016/j.chom.2026.03.015

Dubicke, A., Ekman-Ordeberg, G., Mazurek, P., Miller, L., & Yellon, S. M. (2016). Density of stromal cells and macrophages associated with collagen remodeling in the human cervix in preterm and term birth. *Reproductive Sciences, 23*(5), 595–603. https://doi.org/10.1177/1933719115616497

Ferrante, M., Oliveri Conti, G., Pulvirenti, E., Favara, C., Fiore, M., & Cristaldi, A. (2025). The vaginal microbiota and preterm birth: A systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 311*, Article 114007. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2025.114007

France, M., Alizadeh, M., Brown, S., Ma, B., & Ravel, J. (2022). Towards a deeper understanding of the vaginal microbiota. *Nature Microbiology, 7*(3), 367–378. https://doi.org/10.1038/s41564-022-01083-2

Gimeno-Molina, B., Correia, G. d. S., Ng, S., Lee, Y. S., Bayar, E., Love, R. L., Zhao, S., Mountain, K. E., Teoh, T. G., Brown, R. G., David, A. L., Lewis, H. V., Terzidou, V., Botto, M., Kropf, P., MacIntyre, D. A., Bennett, P. R., & Sykes, L. (2026). Complement and neutrophils are actively involved at the cervicovaginal interface in cases of adverse microbial composition, cervical shortening and spontaneous preterm birth. *npj Biofilms and Microbiomes, 12*(1), Article 152. https://doi.org/10.1038/s41522-026-00969-x

Gudnadottir, U., Debelius, J. W., Du, J., Hugerth, L. W., Danielsson, H., Schuppe-Koistinen, I., Fransson, E., & Brusselaers, N. (2022). The vaginal microbiome and the risk of preterm birth: A systematic review and network meta-analysis. *Scientific Reports, 12*(1), Article 7926. https://doi.org/10.1038/s41598-022-12007-9

Hantoushzadeh, S., Saleh, M., & Nouri, B. (2022). Which cervical sonographic markers of preterm birth occur earlier? Can these markers be effective in determining the type of interventions? Issues that have not been well considered [Letter to

the editor]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology, 226*(3), 449–450. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.10.013

Joseph, A., Anton, L., Guan, Y., Ferguson, B., Mirro, I., Meng, N., France, M., Ravel, J., & Elovitz, M. A. (2024). Extracellular vesicles from vaginal *Gardnerella vaginalis* and *Mobiluncus mulieris* contain distinct proteomic cargo and induce inflammatory pathways. *npj Biofilms and Microbiomes, 10*(1), Article 28. https://doi.org/10.1038/s41522-024-00502-y

Kim, S., Richardson, L., Radnaa, E., Chen, Z., Rusyn, I., Menon, R., & Han, A. (2022). Molecular mechanisms of environmental toxin cadmium at the feto-maternal interface investigated using an organ-on-chip (FMi-OOC) model. *Journal of Hazardous Materials, 422*, Article 126759. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.126759

Klebanoff, M. A., Schuit, E., Lamont, R. F., Larsson, P.-G., Odendaal, H. J., Ugwumadu, A., Kiss, H., Petricevic, L., Andrews, W. W., Hoffman, M. K., Shennan, A., Seed, P. T., Goldenberg, R. L., Emel, L. M., Bhandaru, V., Weiner, S., & Larsen, M. D. (2023). Antibiotic treatment of bacterial vaginosis to prevent preterm delivery: Systematic review and individual participant data meta-analysis. *Paediatric and Perinatal Epidemiology, 37*(3), 239–251. https://doi.org/10.1111/ppe.12947

Li, X., Tian, Z., Cui, R., Lv, J., Yang, X., Qin, L., Liu, Z., Zhang, C., Jin, C., Xu, Y., Chen, Z.-J., Zhao, H., & Zhao, S. (2023). Association between pregestational vaginal dysbiosis and incident hypertensive disorders of pregnancy risk: A nested case-control study. *mSphere, 8*(3), Article e00096-23. https://doi.org/10.1128/msphere.00096-23

Megli, C. J., & Coyne, C. B. (2022). Infections at the maternal–fetal interface: An overview of pathogenesis and defence. *Nature Reviews Microbiology, 20*(2), 67–82. https://doi.org/10.1038/s41579-021-00610-y

Romero, R., Dey, S. K., & Fisher, S. J. (2014). Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science, 345*(6198), 760–765. https://doi.org/10.1126/science.1251816

Steinman, D., Petersen, A. P., Chibber, Y., Crawford, C., Tyagi, P., & Zierden, H. C. (2026). Vaginal bacteria-derived extracellular vesicles diffuse through human cervicovaginal mucus to enable microbe-host signaling. *npj Biofilms and Microbiomes, 12*(1), Article 10. https://doi.org/10.1038/s41522-025-00866-9

Tantengco, O. A. G., Richardson, L., Lee, A., Kammala, A., Silva, M. d. C., Shahin, H., Sheller-Miller, S., & Menon, R. (2021). Histocompatibility antigen, class I, G (HLA-G)'s role during pregnancy and parturition: A systematic review of the literature. *Life, 11*(10), Article 1061. https://doi.org/10.3390/life11101061

Yao, D., Tang, X., Xue, M., Zhu, K., Li, W., Chen, Z., Ni, M., Li, B., Tang, Y., Lin, Z., Cheng, C., Hu, Y., Liu, X., Zhang, Q., Zhao, J., Yang, H., & Liu, Z. (2025). The effects of vaginal infections on pregnancy outcomes: A retrospective cohort study in China. *BMC Pregnancy and Childbirth, 25*(1), Article 179. https://doi.org/10.1186/s12884-025-07309-5