

## Título: Traducción y comentarios sobre el artículo "Asociación entre la deficiencia de *Lactobacilos* en la microbiota cervico-vaginal y el acortamiento cervical en el segundo trimestre de gestación"

Nombre revisor: Ana Monfort Quintana. Hospital General de Villalba

### 1. - Artículo Original:

2. Kristin D. Gerson, MD, PhD; Clare McCarthy, MPH; Michal A. Elovitz, MD; Jacques Ravel, PhD; Mary D. Sammel, ScD; Heather H. Burris, MD, MPH. Associations between the vaginal microbiome and Candida colonization in women of reproductive age. MAY 2020 American Journal of Obstetrics & Gynecology

### 2.- Resumen del Artículo:

La microbiota cervico-vaginal (CV) tiene un papel importante en la salud del tracto genital femenino. Se ha descrito una clasificación en base a cinco agrupaciones de microbiotas denominadas "Tipos de estado de la Comunidad" (CST) que permiten caracterizar y evaluar la microbiota cervico-vaginal(CV) así como su papel en la salud y en la enfermedad. Las CST I,II,III,y V, están dominadas por una de las 4 especies de *Lactobacilos* que se encuentran con más frecuencia en la vagina (*L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iner*, and *L. jensenii*) mientras que CST IV está dominada por microorganismos anaerobios estrictos y facultativos y en una baja proporción por *Lactobacilos*. La microbiota CST tipo IV está asociada a un incremento en el riesgo de enfermedad de transmisión sexual (ETS) así como de enfermedad inflamatoria pélvica (EIP).

Estudios recientes se han centrado en el papel de la microbiota CV en la gestación demostrando una asociación negativa entre CST IV y la edad gestacional en el parto con mayor riesgo de parto pretérmino principalmente en las pacientes con alta concentración de microbiota de alto riesgo.

Se han objetivado diferencias en la microbiota según raza (Afroamericana vs Americana). Un estudio demostró en la raza Afroamericana mayor riesgo de parto pretérmino (PP) debido a la variación de su microbiota CV.

Así mismo, otros estudios han revelado asociación de parto pretérmino con factores inmunológicos y composición de la microbiota CV. Encuentran una fuerte asociación entre microbiota no óptima y PP. Demuestran que las CST carentes de *Lactobacilos* confieren un mayor riesgo de PP en mujeres de raza Americana.

El cérvix tiene una función durante la gestación como barrera física e inmunológica para evitar el ascenso de patógenos. Los cambios en el cérvix

parecen servir como principal factor desencadenante de los eventos que llevan a iniciar el parto pretérmino. El acortamiento cervical observado por eco TV en el 2º trimestre de gestación es la manifestación de la modificación cervical.

A pesar de que tanto el acortamiento cervical como la alteración en la microbiota CV son factores de riesgo bien conocidos para el PP, la relación entre ambos factores no ha sido estudiada por lo que es preciso examinar la asociación entre ambos para determinar una posible interacción que incremente el riesgo de PP.

### 3. – Material y Método:

Es un estudio de casos-controles en el que se reclutan 2000 mujeres embarazadas desde Diciembre 2013 hasta Febrero 2017 entre las semanas 16 y 20 de gestación.

Los criterios de exclusión son:

- Anomalía fetal mayor
- HIV+
- Antecedente de trasplante de órganos
- Corticoterapia crónica.
- Gestación múltiple.

Entre las semanas 16 y 20 se recogen muestras vaginales con Hisopo, procesando posteriormente las muestras y analizando la secuencia genética de rRNA de la microbiota clasificando las CST según la especie predominante:

- CST I : *L crispatus*
- CST II: *L gasseri*
- CST III: *L iners*
- CST V: *L jensenii*.
- CST IV: Escasez de *Lactobacilos* y presencia de microorganismos anaerobios estrictos y facultativos

La longitud cervical se mide vía TV en la semana 20 definiendo:

- Cérvix acortado si menor de 25 mm
- Cérvix normal si mayor de 25 mm, definiendo este grupo como grupo de referencia

Se considera parto pretérmino espontáneo cuando la mujer presenta dilatación cervical con o sin rotura prematura de membranas(RPM) antes de la semana 37 de gestación.

Se dispuso de los resultados de la microbiota CV en 581 mujeres (103 con parto pretérmino espontáneo, 57 con parto pretérmino inducido y 421 con parto a término) y en 472 de ellas se disponía de la medida de longitud cervical.

Con esto, el resultado final del estudio incluye 67 casos de parto pretérmino espontáneo, 47 casos de parto pretérmino inducido y 358 partos a término.

### 4. –Resultados:

De las 472 mujeres incluidas en el estudio, 38 presentaban acortamiento cervical (8.1%) y 177 tenían CST IV (37.5%). Las características de las mujeres eran similares salvo la raza, IMC y estado civil.

Destaca que las mujeres de 16-20 semanas de gestación con CST tipo IV eran más jóvenes, raza afro-americana, obesas y solteras. Las mujeres con acortamiento cervical eran solteras. Entre las mujeres multíparas, las que presentaban acortamiento cervical tenían antecedentes de parto pretérmino.

19 mujeres (4%) fueron tratadas con progesterona vaginal y 37 (7.8%) con progesterona IM. A 9 mujeres (1.9%) se les realizó cerclaje cervical. 47 mujeres (10%) de las 472 tuvieron rotura prematura de membranas.

La incidencia de CST IV fue del 34.6%, 48.9%, y 44.8% y la media de longitud cervical fue de 34.6 mm, 34.3 mm y 26.2 mm entre los partos a término, partos pretérminos inducidos y partos pretérminos espontáneos respectivamente. La longitud cervical media no era significativamente diferente entre mujeres con CST IV vs el resto de CST. Sin embargo la prevalencia de acortamiento cervical fue significativamente mayor entre las mujeres con CST IV comparado con el resto de mujeres (11.3% vs 6.1%)

La asociación persiste en el modelo de estudio cuando se ajusta en base a edad materna (<25 años), raza negra no hispánica, IMC, hábito tabáquico durante la gestación, paridad previa en las mujeres con CST IV en las que la incidencia de acortamiento cervical se duplica en comparación con las mujeres con otras CST. Entre las mujeres con parto prematuro espontáneo la frecuencia de RPM no fue significativamente superior entre las que presentaban CST IV vs otros tipos de CST.

La presencia de CST IV sin valorar la Longitud cervical se asocia con incremento en la tasa de parto prematuro espontáneo. La mayor tasa de parto prematuro en esta cohorte era entre las mujeres que asociaban acortamiento cervical y CST IV comparado con las mujeres que asocian longitud cervical normal y otras CST.

#### 5. – Comentario:

El estudio demuestra que CST IV es un tipo de microbiota formada por microorganismos anaerobios estrictos y facultativos y con escasez población de *Lactobacilos* que se asocia con acortamiento cervical en la gestación. Adicionalmente se establece que mujeres con acortamiento cervical y CST IV tienen una mayor tasa de parto prematuro espontáneo que las mujeres con longitud cervical normal y otras CST.

La presencia dominante de *L. iners* incrementa la susceptibilidad hacia un cambio en la microbiota a CST IV.

Es posible que una proporción de mujeres con CST IV de la cohorte tuviera previamente al inicio de la gestación CST tipo III.

No todas las mujeres con CST IV presentan acortamiento cervical o parto pretérmino.

El estudio sin embargo, demostró que la microbiota CV generalmente experimenta un cambio mínimo en el embarazo.

Un estudio reciente de Brown et al demostró que la microbiota CV con disminución relativa de *Lactobacilos* se asocia con dilatación cervical prematura por lo que apoya los hallazgos del estudio.

Como fortaleza del estudio destaca el tamaño de la muestra y la selección de pacientes con alto riesgo de parto prematuro. La cohorte está perfectamente

clasificada con respecto al inicio de parto pretérmino espontáneo vs inducido por otras causas. El hecho de incluir partos pretérminos inducidos (conociendo su mecanismo distinto) incrementa la capacidad de detección de la asociación en el 2º trimestre entre CST IV y acortamiento Cx.

El estudio contribuye a establecer una asociación entre la presencia de una microbiota CV no óptima en el 2º trimestre y acortamiento cervical. Parece convincente la asociación entre parto prematuro, raza afroamericana y la ausencia de *Lactobacilos* en la microbiota CV. La medición de la longitud cervical es un método de cribado para detección de riesgo de parto prematuro y su asociación con el tipo de CST mejora el manejo de las pacientes con riesgo de parto prematuro.

No queda claro aún si CST IV puede promover cambios en el cérvix y acortamiento, si la presencia de cérvix acortado hace a las mujeres más susceptibles de CST IV o si otros componentes de la vagina pueden interferir en la relación entre CST IV y la longitud cervical.

Estudios recientes demuestran que el acortamiento cervical puede asociar un incremento de marcadores inflamatorios en el flujo CV durante la gestación.

Es plausible que CST IV predispone a un acortamiento cervical lo que supone un gran riesgo de parto pretérmino comparado con otras variables aisladas y su aplicación podría mejorar la predicción de parto pretérmino.

#### 6.- Conclusión:

Los resultados sugieren que una microbiota CV compuesta por microorganismos anaerobios estrictos y facultativos y pobre en *Lactobacilos* se asocia a acortamiento cervical en gestantes.

Las gestantes con acortamiento cervical y CST IV tienen mayor tasa de riesgo de parto prematuro en comparación con mujeres con longitud cervical normal y otras CST.

Dado que la microbiota CV permanece estable durante la gestación, los hallazgos indican que la clasificación de la microbiota CV en el 2º trimestre en combinación con la longitud cervical puede mejorar la predicción de parto pretérmino.

Estos datos tienen una relevancia clínica con respecto al riesgo de parto prematuro. Las mujeres con CST IV deberían tener un seguimiento más intensivo de su gestación.

La presencia de una microbiota CV no óptima puede estar asociada con la cascada de eventos que llevan al acortamiento cervical prematuro y parto prematuro.