

## **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

# **Máster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos**

## **LA MICROBIOTA GENITAL Y SU IMPACTO EN LA INFERTILIDAD FEMENINA**

**Autor: Valeria Natalia Larosa**

*Villaviciosa de Odón, Septiembre 2025*

## **ANEXO IX**

Título del Trabajo: LA MICROBIOTA GENITAL Y SU IMPACTO EN LA  
INFERTILIDAD FEMENINA

Tutor: Juan Evaristo Suarez Fernández

## INDICE

Resumen .....	4
Palabras clave .....	4
Abstract.....	5
Keywords.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
Anatomía del tracto genital femenino.....	6
Influencia hormonal sobre la composición de la microbiota genital .....	7
Composición y clasificación de la microbiota genital .....	7
Factores que influyen sobre la colonización microbiana genital .....	10
Disbiosis y patologías asociadas .....	13
Disbiosis y fertilidad: implicancias clínicas.....	14
OBJETIVOS.....	15
METODOLOGÍA.....	16
RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	17
La microbiota genital y la fertilidad .....	17
La modulación de la microbiota genital y su relación con la fertilidad: estudios de intervención y biomarcadores .....	21
Beneficios del uso de probióticos y postbióticos en los tratamientos de fertilización	23
Trasplante de microbiota vaginal .....	27
Conclusiones.....	30
Referencias bibliográficas .....	31

## LA MICROBIOTA GENITAL Y SU IMPACTO EN LA INFERTILIDAD FEMENINA

### Resumen

La infertilidad es un problema de salud pública a nivel global que afecta a una de cada seis personas, según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud. Aunque la edad materna sigue siendo uno de los principales determinantes, otros factores como la microbiota genital han cobrado creciente relevancia en el ámbito clínico y científico. Este trabajo analiza el papel de la microbiota del tracto genital femenino en la infertilidad, su relación con condiciones ginecológicas frecuentes y su impacto en los resultados de tratamientos de fertilización *in vitro*, destacando que la disbiosis se asocia a alteraciones inmunológicas que comprometen la fertilidad, mientras que una microbiota dominada por lactobacilos favorece un entorno tolerogénico y propicio para la concepción. Se revisan estrategias terapéuticas como el uso de probióticos y postbióticos, cuya eficacia depende de la cepa utilizada, y se discute el potencial de enfoques emergentes como el trasplante de microbiota vaginal. Estos hallazgos respaldan el desarrollo de una medicina reproductiva más personalizada basada en el perfil microbiano y abren la posibilidad de incorporar biomarcadores complementarios para mejorar los desenlaces clínicos en el tratamiento de la infertilidad.

**Palabras clave:** Microbiota genital femenina; Infertilidad femenina; Disbiosis vaginal; Terapia con probióticos; Resultados reproductivos; Trasplante de microbiota vaginal.

## **THE GENITAL MICROBIOTA AND ITS IMPACT ON FEMALE INFERTILITY**

### **Abstract**

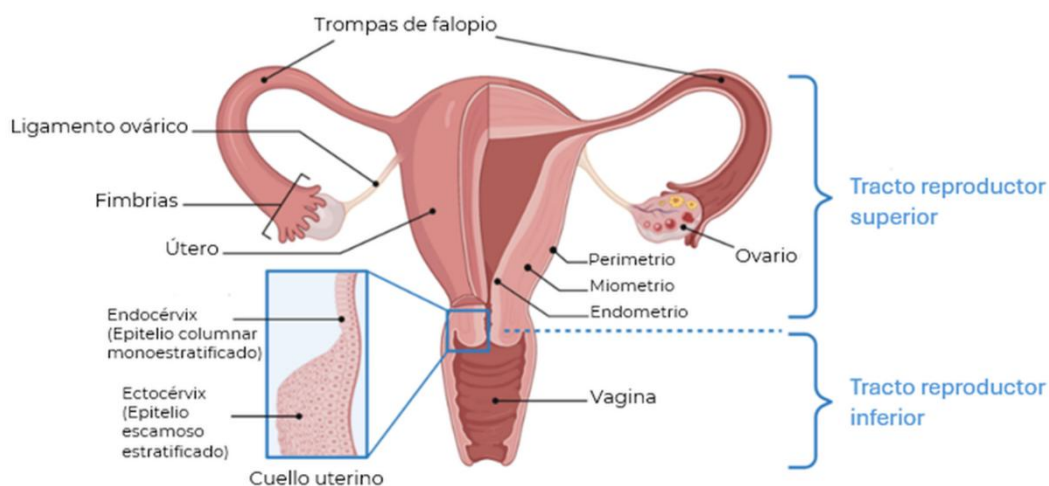
Infertility is a global public health issue affecting one in six people, according to estimates from the World Health Organization. Although maternal age remains as one of the main causes, other factors such as the genital microbiota have gained increasing relevance in both the clinical and scientific fields. This study analyzes the role of the female genital tract microbiota in infertility, its association with common gynecological conditions, and its impact on the outcomes of *in vitro* fertilization treatments. The evidence highlights that dysbiosis is linked to immune alterations that compromise fertility, while a microbiota dominated by *lactobacilli* promotes a tolerogenic environment conducive to conception. Therapeutic strategies such as the use of probiotics and postbiotics are reviewed, emphasizing that their effectiveness depends on the specific strain used. Emerging approaches, such as vaginal microbiota transplantation, are also discussed. These findings support the development of a more personalized reproductive medicine based on microbial profiling and open the door to incorporating complementary biomarkers to improve clinical outcomes in infertility treatment.

**Keywords:** Female genital microbiota; Female infertility; Vaginal dysbiosis; Probiotic therapy; Reproductive outcomes; Vaginal microbiota transplantation.

## INTRODUCCIÓN

### Anatomía del tracto genital femenino

El aparato genital femenino se organiza en dos secciones funcionales: el tracto reproductor superior, que incluye el útero, las trompas de Falopio y los ovarios, y el tracto reproductor inferior, compuesto por la vulva (genitales externos), la vagina y el cuello uterino (Figura 1). La pared del útero está constituida por tres capas: el endometrio, que forma la mucosa interna; el miometrio, de músculo liso y el perimetrio, la capa serosa externa. A su vez, el cuello uterino se divide en endocérvix, tapizado por epitelio columnar, y ectocérvix, recubierto por epitelio escamoso estratificado. La vagina, que conecta el útero con el exterior, desempeña un papel clave en el equilibrio microbiano local. Esta compleja organización no solo permite el cumplimiento de funciones reproductivas, sino que también determina el tipo de colonización microbiana y modula la respuesta inmunológica local, aspectos fundamentales al analizar la relación entre microbiota genital y fertilidad (Moore et al., 2018).



**Figura 1.** División anatómica del tracto reproductor femenino. Imagen adaptada y traducida al español de Gholiouf et al (2022).

### **Influencia hormonal sobre la composición de la microbiota genital**

Durante la etapa reproductiva, lograr un embarazo exitoso requiere tanto un sistema endocrino funcional como un entorno genital íntegro. El eje hormonal regula procesos esenciales como la maduración gonadal y la fertilidad, mientras que un ambiente genital saludable favorece la implantación embrionaria y el mantenimiento de la gestación (Xu et al., 2020).

A lo largo de la vida reproductiva de la mujer, las variaciones hormonales cíclicas (en particular de estrógenos y progesterona) influyen directamente en la composición de la microbiota vaginal. Estas hormonas afectan a componentes defensivos como la viscosidad del moco, el grosor epitelial, la actividad inmunitaria y la colonización microbiana. En este sentido, se ha demostrado que el estrógeno promueve el engrosamiento del epitelio vaginal y la secreción de glucógeno, que es degradado a glucosa-6-fosfato por enzimas celulares y, posteriormente, ésta es metabolizada por las bacterias dominantes en dicho ambiente, del género *Lactobacillus*, para producir ácido láctico (su concentración alcanza las  $10^8$  bacterias/ml de exudado). Este ácido mantiene un pH vaginal de entre 3,5 y 4,2, que inhibe el desarrollo de patógenos y contribuye a la protección inmunológica local (Martin & Suárez, 2022; Mirmonsef et al., 2014).

Con la llegada de la menopausia, el descenso de la síntesis de estrógenos y el aumento de la hormona folículo estimulante (FSH) provocan sequedad vaginal, reduciendo la concentración de lactobacilos hasta aproximadamente el 1% de los valores del período fértil y favoreciendo el asentamiento de una comunidad microbiana más diversa. No obstante, tratamientos con estradiol en mujeres posmenopáusicas han demostrado restaurar la dominancia de *Lactobacillus*, lo que resalta la dependencia de estas bacterias del entorno hormonal (Brotman et al., 2013; Xu et al., 2020).

### **Composición y clasificación de la microbiota genital**

La homeostasis del tracto genital femenino depende de un equilibrio dinámico entre la inmunidad local y la microbiota residente. La alteración de este ecosistema puede desencadenar inflamación, caracterizada por la producción de citoquinas

proinflamatorias, y generar un entorno desfavorable para la reproducción (Gholiof et al., 2022).

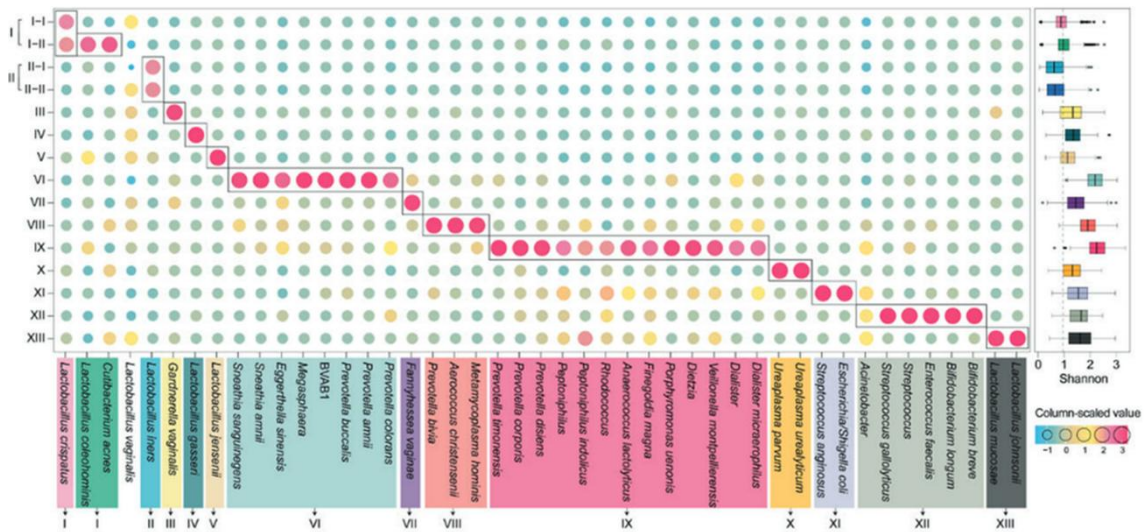
A lo largo del eje anatómico del aparato reproductor femenino se observan variaciones marcadas en la composición bacteriana. En el tracto inferior, representado fundamentalmente por la vagina, se encuentra una carga bacteriana elevada con predominancia del género *Lactobacillus*, que representa aproximadamente el 9 % del total bacteriano de la microbiota autóctona de las mujeres (Blancafort & Llácer, 2023). En contraste, el tracto superior (incluyendo cérvix, endometrio, trompas y ovarios) muestra una concentración bacteriana muchísimo menor, del orden de  $10^2$ - $10^3$ , pero una diversidad microbiana más amplia, lo que lleva a algunos autores a dudar de su existencia como comunidad estable o de su funcionalidad (J. E. Suárez, comunicación personal). Estas diferencias reflejan las particularidades de cada entorno, como las condiciones de concentración de oxígeno, el pH y la respuesta inmunitaria, y resultan claves para comprender la fisiología reproductiva. (Punzón-Jiménez & Labarta, 2021).

En mujeres en edad fértil, la microbiota vaginal puede agruparse en cinco tipos de comunidades, conocidos como *Community State Types* (CSTs), una clasificación desarrollada por Ravel et al. (2011) a partir de la secuenciación del gen 16S rRNA (Fu et al., 2020; Ravel et al., 2011). Esta tipología distingue comunidades dominadas por especies particulares de *Lactobacillus* (*L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* y *L. jensenii*), correspondientes a los CSTs I, II, III y V, respectivamente, y un grupo heterogéneo (CST IV), caracterizado por escasa presencia de *Lactobacillus* y predominancia de bacterias anaerobias estrictas Gram positivas, como *Gardnerella* y *Fannyhessea* (anteriormente *Atopobium*), *Negativicutes* como *Megasphaera* y Gram negativas como *Prevotella*. De todos ellos, los vaginotipos I, V y II (en menor medida) se asocian con un microbioma vaginal saludable, caracterizado por un pH bajo (<4.0) y una elevada estabilidad, lo que proporciona un entorno protector frente a infecciones del tracto urogenital (Abou Chacra et al., 2022; Scillato et al., 2021). No obstante, estas comunidades pueden transitar temporalmente hacia otros estados, como el CST-III dominado por *L. iners*, como así también al vaginotipo IV, en respuesta a factores como la menstruación, el embarazo o determinadas prácticas higiénicas y sexuales (Fu et al., 2020).

Estudios previos han señalado que la composición microbiana vaginal puede variar según la etnicidad. Por ejemplo, mujeres de ascendencia europea presentan más frecuentemente comunidades dominadas por *Lactobacillus*, mientras que en mujeres afroamericanas es más habitual una microbiota diversa y no dominada por este género (Ravel et al., 2011; Saraf et al., 2021).

Aunque la clasificación de CSTs ha sido ampliamente adoptada, nuevos estudios señalan que existen subdivisiones, especialmente en la microbiota ligada al vaginotipo IV, y que las costumbres de las hospedadoras modulan hasta cierto punto el tipo de microbiota que albergarán (France et al., 2020; Mancabelli et al., 2021).

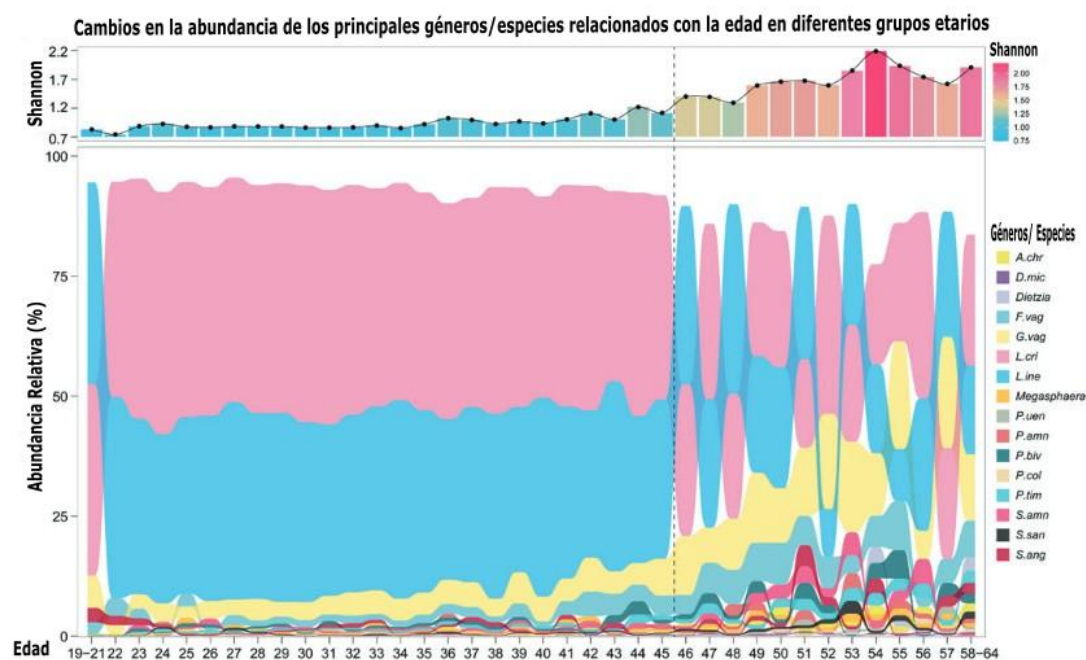
A su vez un estudio reciente de Qin et al. (2025), que analizó la microbiota vaginal de más de 6.700 mujeres chinas mediante secuenciación del gen 16S rRNA, propuso una clasificación compuesta por 13 vaginotipos, definidos según patrones específicos de dominancia bacteriana. Cada uno refleja la abundancia relativa de hasta 45 especies microbianas y sugiere asociaciones con factores clínicos, demográficos y ambientales. Significativamente, los cuatro vaginotipos dominados por especies de lactobacilos (clasificados como I, II, IV y V en este trabajo) son los más frecuentes; por ejemplo, los correspondientes a las especies *L. crispatus* y *L. iners* constituyen el 43,7% y el 35,2% respectivamente del total y los cuatro tienen en común una mayor presencia de genes pertenecientes a rutas metabólicas de utilización de azúcares (metabolismo de la galactosa, glicolisis, ruta de las pentosas fosfato, etc.) que el resto. Los nueve vaginotipos restantes muestran dominancia de microorganismos asociados a vaginosis como *Gardnerella vaginalis* (vaginotipo III) o *Fannyhessea vaginae* (vaginotipo VII) o bien microbiotas heterogéneas en las que predominan bacterias entéricas (vaginotipos VI, VIII, IX y XII). Esta tipología ofrece una resolución más fina que los CSTs tradicionales y permite explorar con mayor profundidad las implicaciones funcionales de la microbiota vaginal en la salud reproductiva femenina. La Figura 2 resume las características principales de cada vaginotipo y su composición microbiana dominante (Qin et al., 2025).



**Figura 2.** Clasificación en vaginotipos según la dominancia de taxones bacterianos de la microbiota vaginal (Qin et al., 2025).

### Factores que influyen sobre la colonización microbiana genital

La evolución de la microbiota vaginal a lo largo de la vida está estrechamente relacionada con los cambios hormonales, especialmente los vinculados a la edad reproductiva.



**Figura 3.** Evolución de la microbiota vaginal en función de la edad: cambios en la diversidad y composición bacteriana. Imagen adaptada y traducida al español de Qin et al (2025).

Según los datos presentados por Qin et al. (2025) y representados en la Figura 3, a partir de los 45 años se observa un aumento progresivo en el índice de Shannon, lo que indica una mayor diversidad microbiana durante la transición perimenopáusica y la posmenopausia. Estos cambios parecen estar directamente relacionados con las modificaciones hormonales propias del envejecimiento, la reducción de estrógenos y el adelgazamiento del epitelio vaginal (Qin et al., 2025).

En condiciones fisiológicas, la microbiota vaginal se encuentra en un equilibrio dinámico, caracterizado por el predominio de *Lactobacillus*. Este equilibrio es influido por múltiples factores como el ciclo menstrual, la edad, el embarazo, la actividad sexual y el entorno (Liang et al., 2023). Las especies de *Lactobacillus* contribuyen a la protección del ecosistema vaginal mediante la producción de ácido láctico, que crea un ambiente ácido, desfavorable para el desarrollo de la mayoría de los patógenos vaginales y, especialmente para los miembros de la microbiota intestinal, y de peróxido de hidrógeno, un antiséptico con propiedades antimicrobianas, que afecta tanto a bacterias como a virus y hongos (Mrozikiewicz et al., 2021).

El ácido láctico producido por *Lactobacillus* puede desestabilizar la membrana externa de bacterias Gram-negativas como *Pseudomona aeruginosa* y *Escherichia coli*, además de inhibir patógenos oportunistas como *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*, así como los virus del herpes genital y del papiloma humano. Asimismo, algunas cepas de *Lactobacillus* sintetizan bacteriocinas y biosurfactantes con propiedades antimicrobianas. Se estima que la microbiota vaginal alberga entre  $10^{10}$  y  $10^{11}$  bacterias (Mrozikiewicz et al., 2021), lo que refuerza la importancia de este ecosistema para la salud genital.

El ácido láctico presenta, además, una potente acción inmunomoduladora, que reprime la inflamación del tracto vaginal, induciendo así una respuesta tolerogénica frente a los espermatozoides, permitiendo su supervivencia y colaborando significativamente al éxito reproductor (Delgado-Díaz et al., 2020).

Diversos factores influyen en la composición y estabilidad de la microbiota genital, con implicancias directas en la salud reproductiva. Comprender estas variables resulta esencial para mantener un entorno vaginal equilibrado y funcional.

Las fluctuaciones hormonales, particularmente en los niveles de estrógeno y progesterona, tienen un impacto determinante en la conformación del ecosistema microbiano vaginal. El uso de anticonceptivos hormonales, por ejemplo, puede estabilizar o modificar esta composición al alterar el perfil hormonal endógeno. Se ha observado que niveles elevados de estrógeno favorecen el crecimiento de bacterias beneficiosas como *Lactobacillus*, mientras que desequilibrios hormonales pueden inducir estados de disbiosis (García-Velasco et al., 2020).

Las prácticas sexuales constituyen otro factor relevante. El intercambio microbiano durante las relaciones sexuales, especialmente sin protección, puede modificar la diversidad y estabilidad de la microbiota vaginal. Variables como la frecuencia de las relaciones, el tipo de pareja y el uso de preservativos han sido asociadas con cambios en la composición bacteriana, influyendo potencialmente en la aparición de disbiosis (Martin & Suárez, 2022).

Por otro lado, las prácticas de higiene íntima pueden afectar significativamente al ecosistema vaginal. El uso frecuente de productos de higiene íntima puede alterar el pH y reducir la población de bacterias beneficiosas, facilitando el crecimiento de microorganismos patógenos (Jurado López et al., 2022).

El uso de antibióticos también representa un factor disruptivo. Al actuar de manera inespecífica sobre las bacterias, los tratamientos antimicrobianos pueden eliminar tanto especies patógenas como comensales y mutualistas. Esta alteración aumenta la susceptibilidad a infecciones vaginales y puede comprometer la salud reproductiva. La evidencia actual destaca que los antibióticos modifican de forma significativa la microbiota del tracto genitourinario, con potenciales consecuencias clínicas (Ughade et al., 2024).

### **Disbiosis y patologías asociadas**

Cuando se pierde el equilibrio en la comunidad microbiana del tracto genital femenino, se produce una disbiosis, definida como una alteración en la estructura y función de las comunidades microbianas autóctonas. La disbiosis se ha vinculado con diversas patologías, entre ellas infecciones, inflamación crónica y dificultades para lograr el embarazo (Martín et al., 2008; Ughade et al., 2024).

Uno de los cuadros más frecuentes es la vaginosis bacteriana (VB), caracterizada por una reducción en las especies de *Lactobacillus* y un crecimiento excesivo de bacterias como *G. vaginalis* y *F. vaginae*. Esta alteración puede manifestarse con flujo vaginal grisáceo de olor desagradable (a pescado), irritación, prurito y un mayor riesgo de infecciones de transmisión sexual (ITS). Asimismo, se ha asociado con complicaciones durante el embarazo (Jurado López et al., 2022; Ughade et al., 2024).

Otra forma común de disbiosis es la candidiasis vulvovaginal, provocada por el crecimiento excesivo de levaduras del género *Candida*. Su aparición puede estar favorecida por el uso de antibióticos, desequilibrios hormonales, factores dietéticos (como una elevada ingesta de azúcares) y el estrés. Los síntomas incluyen ardor, picazón, flujo blanquecino espeso y enrojecimiento vulvar (Martin & Suárez, 2022; Ughade et al.,

2024). Este tipo de disbiosis refleja lo delicado del equilibrio microbiano vaginal y cómo su alteración puede afectar al bienestar general.

En el contexto de las infecciones de transmisión sexual (ITS), *Chlamydia trachomatis* es el patógeno bacteriano más prevalente a nivel mundial. Su ascenso desde el tracto genital inferior al superior puede derivar en cervicitis, enfermedad inflamatoria pélvica e infertilidad (Chen et al., 2021).

En los últimos años, se ha planteado que ciertas enfermedades ginecológicas como endometriosis, miomas, hiperplasia endometrial y adenomiosis podrían estar asociadas a alteraciones de la microbiota, incluso desde fases tempranas. Microorganismos como *Fusobacterium* han sido señalados como potenciales agravantes de condiciones como la endometriosis (Zheng et al., 2025).

### **Disbiosis y fertilidad: implicancias clínicas**

Las alteraciones en la microbiota genital podrían desempeñar un papel relevante en diversas condiciones ginecológicas que afectan a la fertilidad. A lo largo de este trabajo se abordarán patologías como la vaginosis bacteriana, la endometritis crónica, la endometriosis y el síndrome de ovario poliquístico, todas ellas vinculadas en distintos estudios con estados de disbiosis vaginal y dificultades para la concepción y la consecución de embarazos a término.

Dado el vínculo cada vez más claro entre disbiosis y salud reproductiva, se ha comenzado a estudiar su implicación en los tratamientos de reproducción asistida, en particular en la fertilización *in vitro* (FIV).

Desde el nacimiento del primer bebé por FIV en 1978 en el Reino Unido, las frecuencias de éxito han mejorado, alcanzando una tasa acumulada de nacidos vivos del 52 % tras tres ciclos de tratamiento (Fu et al., 2020). No obstante, las dificultades para concebir persisten en un alto porcentaje de parejas.

La FIV, ya sea mediante inseminación convencional o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), seguida por la transferencia embrionaria (TE), continúa siendo la estrategia más utilizada en los tratamientos de fertilidad. A pesar de los avances en

estimulación ovárica y selección embrionaria, las tasas de nacidos vivos muestran mejoras limitadas. Una posible explicación es que estos enfoques no consideran la evaluación del entorno vaginal y uterino, que es fundamental para el éxito de la implantación (Tian et al., 2024).

El fallo recurrente de implantación (RIF, por sus siglas en inglés) se define como la ausencia de embarazo clínico en mujeres menores de 40 años tras la transferencia de, al menos, cuatro embriones de buena calidad en un mínimo de tres ciclos, ya sean frescos o congelados (Mrozikiewicz et al., 2021). Este fenómeno es más frecuente en pacientes con baja reserva ovárica o de edad avanzada, pero también afecta a mujeres que, pese a recibir embriones óptimos, no logran una gestación. Su incidencia creciente plantea un desafío clínico, con consecuencias económicas, físicas y emocionalmente significativas (Fu et al., 2020).

Entre los factores de riesgo del RIF se incluyen la edad materna, el índice de masa corporal (IMC), el consumo de tabaco o alcohol y antecedentes de endometriosis. Las causas pueden dividirse en componentes embrionarios, uterinos y factores tanto femeninos como masculinos (Mrozikiewicz et al., 2021). Sin embargo, en muchos casos, el RIF continúa siendo inexplicable. Una hipótesis emergente sostiene que la disbiosis vaginal podría estar involucrada, dado su rol en múltiples enfermedades reproductivas (Fu et al., 2020).

## **OBJETIVOS**

El presente trabajo tiene como objetivo general analizar la relación entre la microbiota genital y la infertilidad femenina, evaluando su impacto y explorando estrategias de modulación que puedan contribuir a mejorar los resultados reproductivos. Para ello, se describen la composición y las características de la microbiota genital en mujeres en edad reproductiva, se identifican las alteraciones microbianas asociadas con la infertilidad, se evalúa el papel de intervenciones terapéuticas como el uso de probióticos y el trasplante de microbiota vaginal y se analiza la influencia de este ecosistema microbiano en el éxito de los tratamientos de reproducción asistida, en particular la fertilización *in vitro* (FIV).

## METODOLOGÍA

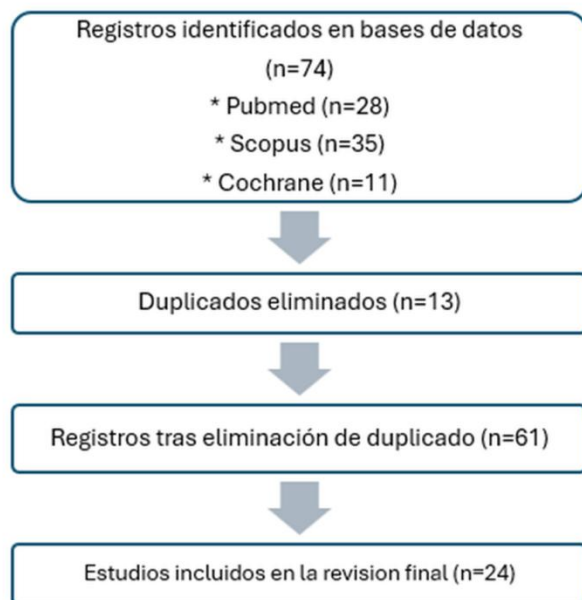
Se realizó una revisión de la literatura con un enfoque metodológico sistemático, siguiendo los lineamientos del diagrama PRISMA. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en tres bases de datos principales: PubMed, Scopus y Cochrane Library. La estrategia de búsqueda combinó los términos: “*vaginal microbiota*” OR “*female genital microbiota*” OR “*vaginal dysbiosis*” AND “*infertility*” OR “*female infertility*” OR “*reproductive outcomes*” AND “*probiotics*” OR “*probiotic therapy*” OR “*vaginal microbiota transplant*”, limitando los resultados a estudios publicados en los últimos diez años.

Se identificaron 74 registros en total: 28 en PubMed, 35 en Scopus y 11 en Cochrane. Tras la eliminación de 13 duplicados, se evaluaron 61 artículos únicos a partir del título y el resumen. De estos, 24 cumplieron con los criterios de inclusión y fueron seleccionados para su revisión a texto completo e inclusión en el presente trabajo. El proceso completo de selección se detalla en la Figura 4, mediante el diagrama de flujo PRISMA.

Los criterios de inclusión consideraron estudios originales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos que abordaran la relación entre la microbiota genital femenina y la infertilidad, con o sin intervención mediante probióticos. Se excluyeron artículos duplicados, publicaciones en idiomas no accesibles para su lectura, y estudios centrados exclusivamente en microbiota masculina.

Adicionalmente, durante el desarrollo del trabajo se incorporaron algunas publicaciones complementarias identificadas mediante búsquedas exploratorias no sistematizadas y a través de presentaciones académicas (congresos, seminarios). Estas no se incluyen en el diagrama PRISMA con el fin de preservar la coherencia metodológica del proceso sistemático inicial, aunque su inclusión se justifica por su relevancia para el análisis. Entre estas, se destaca el estudio de Ravel et al. (2011), considerado fuera del rango temporal establecido, pero incorporado por su valor fundacional. Dicho trabajo fue uno de los primeros en caracterizar la microbiota vaginal en mujeres en edad fértil mediante técnicas de secuenciación masiva, incluyendo además la variable de etnicidad. Sus hallazgos

establecieron una base sólida para comprender la diversidad microbiana en el contexto de la salud reproductiva femenina.



**Figura 4.** Diagrama de flujo PRISMA correspondiente a la selección de artículos incluidos en la revisión.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### La microbiota genital y la fertilidad

La composición y estabilidad de la microbiota genital han adquirido un papel cada vez más relevante en la comprensión de la fertilidad femenina y la salud reproductiva. Alteraciones en este ecosistema, como ocurre en casos de disbiosis vaginal (incluyendo vaginosis bacteriana o infecciones micóticas) se han asociado con infertilidad, mayor vulnerabilidad a infecciones de transmisión sexual y complicaciones durante el embarazo. Estos desequilibrios microbianos pueden modificar el entorno vaginal e interferir en la respuesta inmunitaria local, elementos fundamentales para la concepción y el mantenimiento de la gestación (Kurjak et al., 2025; Ughade et al., 2024).

Durante el estado de homeostasis, la microbiota vaginal colabora con la defensa orgánica para mantener la tolerancia inmunológica del tracto reproductivo. Factores como el estrés, las infecciones o determinados hábitos de vida pueden alterar este equilibrio,

favoreciendo la disbiosis. La presencia predominante de bacterias del género *Lactobacillus* se ha asociado con mejores resultados reproductivos, mientras que su disminución y el aumento de otros géneros bacterianos relevantes, como *Acinetobacter*, *Fannyhessea*, *Fusobacterium*, *Gardnerella*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Chlamydia* provoca una disminución de la síntesis de ácido láctico y el incremento de la concentración de ácidos grasos de cadena corta (SCFAs, por sus siglas en inglés), todo lo cual se vincula a inflamación, disrupción epitelial y mayor susceptibilidad a infecciones de transmisión sexual. Además, la depleción de especies beneficiosas como *L. crispatus*, se ha relacionado con un aumento de biosíntesis de citoquinas proinflamatorias, lo que sugiere que la microbiota participa activamente en las vías inmunológicas locales que regulan la implantación en el útero y el curso del embarazo (Gao et al., 2024; Gholiouf et al., 2022).

La vaginosis bacteriana (VB) es una de las alteraciones más estudiadas de la microbiota genital femenina. Esta condición se caracteriza por una pérdida de dominancia de *Lactobacillus* y un aumento significativo de géneros anaerobios como *Gardnerella* y *Fannyhessea*, pero también, aunque en menor medida, de *Mycoplasma*, *Prevotella* y *Veillonella*, perfil que se corresponde con el CST IV según la clasificación de Ravel et al. (2011). Aunque suele cursar de manera asintomática, puede inducir respuestas inflamatorias significativas que comprometen la función reproductiva y se ha asociado con infertilidad, abortos espontáneos, parto prematuro e incluso con endometriosis (Abou Chacra et al., 2022; Chen et al., 2021). Numerosos estudios han identificado patrones microbianos específicos en mujeres con infertilidad, en comparación con aquellas con fertilidad preservada, observándose un aumento en géneros como *Fannyhessea* y *Bifidobacterium*, junto con una disminución de *Lactobacillus* (Lin et al., 2024; Punzón-Jiménez & Labarta, 2021; Santana & Póvoa, 2024).

La disbiosis vaginal también ha sido relacionada con otras patologías ginecológicas que afectan a la fertilidad. En el síndrome de ovario poliquístico (SOP), se ha descrito una mayor presencia de *Gardnerella*, *Mycoplasma* y *Prevotella*, junto con una reducción de *L. crispatus*, lo que podría afectar negativamente los resultados de fertilización *in vitro* (FIV) (Punzón-Jiménez & Labarta, 2021). En la endometritis crónica, se ha documentado un desequilibrio entre las comunidades microbianas y la respuesta inmunitaria,

favoreciendo un estado inflamatorio persistente (Punzón-Jiménez & Labarta, 2021). En mujeres con fallos de implantación, se han observado, asimismo, concentraciones elevadas de especies pertenecientes a los géneros *Gardnerella*, *Enterococcus*, *Streptococcus* y *Pseudomonas*, habiéndose obtenido mejoría tras tratamiento antibiótico (Punzón-Jiménez & Labarta, 2021). De forma similar, la denominada “hipótesis de la contaminación bacteriana” sobre la etiología de la endometriosis surgió tras la observación de elevados niveles de lipopolisacárido (LPS) de *E. coli* en la descarga menstrual de pacientes que sufrían dicha patología (Khan et al., 2010). Posteriormente, se comprobó que la endotoxina activaba receptores tipo Toll (TLR), desencadenando una cascada inflamatoria que contribuiría al desarrollo de esta enfermedad (Khan et al., 2010; Punzón-Jiménez & Labarta, 2021). Otros autores han comunicado que en la endometriosis se observan concentraciones bajas de lactobacilos vaginales y aumentos significativos de bacterias como *Fusobacterium*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Gardnerella* y *Streptococcus* (Guo & Zhang, 2024; Jiang et al., 2021).

Estudios prospectivos en mujeres sometidas a tratamientos de reproducción asistida han revelado que condiciones como la endometritis crónica o los pólipos endometriales se asocian con alteraciones microbianas no solo a dicho nivel, sino también en la microbiota vaginal y cervical. Se ha reportado una reducción en la abundancia de *Lactobacillus* y una mayor presencia de especies potencialmente patógenas en estos compartimentos, incluyendo infecciones uterinas por *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*, las cuales representan factores de riesgo para la infertilidad debido al efecto inflamatorio que producen, el cual compromete la implantación embrionaria y el inicio del embarazo (Liang et al., 2023).

También se ha sugerido que la disbiosis de la microbiota vaginal podría estar implicada en distintos niveles del fallo de implantación recurrente (RIF), desde la calidad de los gametos hasta la implantación embrionaria y la evolución del embarazo. En un estudio que incluyó análisis metagenómico, se observó que las pacientes con RIF presentaban una microbiota vaginal significativamente alterada, con una disminución de *Lactobacillus* y un aumento de bacterias potencialmente patógenas. Estas incluían anaerobios asociados con vaginosis bacteriana (*Gardnerella*, *Prevotella*, *Fannyhessea*) y otros vinculados a vaginitis aeróbica o infecciones urinarias (*Escherichia*, *Enterococcus*, *Streptococcus*).

Esta mayor diversidad microbiana se correlacionó con una menor tasa de implantación. Además, se identificó una relación inversa entre la abundancia de *Lactobacillus* y la presencia de estos patógenos, destacando el rol protector de este género (Fu et al., 2020; Mrozikiewicz et al., 2021).

En un estudio piloto que analizó la microbiota vaginal de mujeres sometidas a estimulación hormonal para FIV, se observó que aquellas que lograron el embarazo presentaban una mayor dominancia de *Lactobacillus*, en comparación con los casos no exitosos (Riganelli et al., 2020).

Qin et al. (2025) encontraron resultados similares al analizar una subcohorta de pacientes en tratamientos de FIV, donde los perfiles microbianos dominados por *L. iners* y *L. jensenii* se asociaron con mayores tasas de éxito reproductivo, mientras que aquellos con predominio de *F. vaginae* presentaron las tasas más bajas de nacimientos de niños a término.

En el caso de la infertilidad tubárica derivada de la invasión por *C. trachomatis*, se encontró, mediante secuenciación del gen 16S rRNA, que las infectadas presentaban una microbiota vaginal dominada por *L. iners*, en contraste con la predominancia de *L. crispatus* observada en mujeres sanas del grupo control. Las primeras presentaban, además, una mayor diversidad microbiana, incluyendo géneros como *Bifidobacterium*, *Enterobacter*, *Fannyhessea* y *Streptococcus*, así como menores concentraciones de citocinas antiinflamatorias como IFN- $\gamma$  e IL-10. Los autores concluyeron que *L. crispatus* podría ofrecer mayor protección frente a *C. trachomatis* que *L. iners* (Chen et al., 2021).

Por último, diversos estudios han identificado perfiles microbianos específicos asociados a enfermedades ginecológicas vinculadas a la infertilidad, como la adenomiosis. En este caso, se ha documentado un aumento en la diversidad bacteriana y la presencia de géneros proinflamatorios como *Fusobacterium*, *Megasphaera* y *Fastidiosipila* (Zheng et al., 2025).

Sin embargo, a pesar de toda la evidencia de la relación entre disbiosis genital, fracaso reproductivo y fallos en la aplicación de técnicas de FIV, aún no se ha alcanzado un consenso en la comunidad científica. Esto se debe a que los resultados de los estudios son, en muchos casos, inconsistentes, probablemente por diferencias metodológicas

significativas entre ellos (por ejemplo, el uso de técnicas de secuenciación distintas, criterios de inclusión variables o tiempos de muestreo no uniformes), el predominio de diseños transversales que no permiten establecer causalidad, y la falta de grupos control compuestos por mujeres fértiles correctamente caracterizadas (Hong et al., 2020; Moumne et al., 2021).

Aun así, los datos enumerados refuerzan la hipótesis del rol activo de las disbiosis en la progresión de las patologías que comprometen el embarazo y los partos a término y consolidan la utilidad de técnicas como la secuenciación del gen 16S rRNA para el desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas personalizadas (Zheng et al., 2025), que se abordarán en el siguiente apartado.

### **La modulación de la microbiota genital y su relación con la fertilidad: estudios de intervención y biomarcadores**

La manipulación terapéutica de la microbiota del tracto genital femenino se ha planteado como una vía prometedora para restablecer un microbioma vaginal saludable, prevenir las disbiosis y mejorar los resultados reproductivos en mujeres con infertilidad. Se postula que estas intervenciones podrían traducirse en mayores tasas de implantación y embarazo, así como en una reducción de los abortos espontáneos. Entre las estrategias propuestas se incluyen desde modificaciones dietéticas hasta el uso de antibióticos específicos y trasplantes de microbiota vaginal (Santana & Póvoa, 2024).

Un ensayo clínico aleatorizado reciente evidenció que la suplementación intravaginal con lactobacilos antes de la transferencia embrionaria en ciclos de embriones criopreservados, redujo significativamente la tasa de abortos espontáneos (Tian et al., 2024). Estos resultados abren la puerta a intervenciones personalizadas que incorporen la administración vaginal de antibióticos o probióticos, con el objetivo de favorecer un entorno microbiano más compatible con el éxito reproductivo (Tian et al., 2024). No obstante, otros trabajos advierten sobre la insuficiencia de evidencia para recomendar de forma generalizada el tratamiento empírico con probióticos en mujeres asintomáticas con disbiosis, especialmente antes de la aplicación de técnicas de reproducción asistida (TRA). Según un estudio de revisión sistemática, hasta el 50 % de las mujeres con disbiosis no presenta síntomas clínicos, por lo que se desaconseja tanto el uso rutinario

de probióticos como la evaluación microbiológica universal en este grupo (Blancafort & Llácer, 2023).

Además del potencial terapéutico de la modulación microbiana, se han propuesto ciertos perfiles como marcadores de pronóstico reproductivo.

Según Koedooder et al. (2019), niveles elevados de *L. crispatus* (>60 %) y de *L. iners* (>60 %) en la vagina podrían utilizarse como biomarcadores de probabilidad de éxito en tratamientos de reproducción asistida. Revisiones recientes refuerzan esta idea al confirmar que una mayor abundancia de *Lactobacillus* en el tracto genital se asocia a mejores resultados reproductivos y mayor tasa de éxito en FIV (García-Velasco et al., 2020; Mrozikiewicz et al., 2021).

La caracterización de los distintos vaginotipos ha revelado asociaciones relevantes con los resultados reproductivos. Por ejemplo, el Vaginotipo VII de la clasificación de Qin et al. (2025), dominado por *F. vaginae*, se asocia con peores tasas de implantación y nacidos vivos. En cambio, los perfiles dominados por *L. iners* y *L. jensenii* (Vaginotipos II y V) presentan mejores tasas de éxito tras la FIV. Aunque *L. crispatus* también muestra un perfil favorable, su efecto protector sería más moderado que el observado con las otras dos especies. La presencia equilibrada de varias especies de *Lactobacillus* parecería conferir mayor resiliencia y estabilidad funcional al ecosistema vaginal, lo que favorecería un entorno propicio para la implantación embrionaria. Se ha propuesto, por ejemplo, que *L. iners* podría facilitar la transición hacia una comunidad saludable tras el tratamiento de disbiosis, dada su resistencia al metronidazol, mientras que *L. jensenii* se ha vinculado a las tasas más altas de embarazo post-FIV. Todo ello avalaría la administración de lactobacilos de las especies adecuadas con anterioridad al sometimiento de las pacientes a un tratamiento de FIV (Qin et al., 2025).

En línea con estos hallazgos, un estudio en 555 mujeres sometidas a FIV reveló diferencias significativas en la composición de la microbiota vaginal entre aquellas que lograron embarazo y las que no. Las mujeres embarazadas presentaban una mayor proporción de *Lactobacillus*, mientras que en el grupo que no pudo concebir predominaban géneros asociados a disbiosis como *Gardnerella* y *Prevotella*. A nivel de filo, se observaron mayores proporciones de *Bacillota* (anteriormente conocido como

*Firmicutes*) y *Pseudomonadota* (anteriormente conocido como *Proteobacteria*) en las mujeres que lograron concebir, con menor presencia de *Actinomycetota*, *Fusobacteriota* y *Bacteroidota*. Estos resultados refuerzan la hipótesis de que una microbiota dominada por *Lactobacillus* está vinculada a mejores resultados reproductivos (Kong et al., 2020).

Por otro lado, un estudio exploratorio evaluó la relación entre alteraciones microbianas vaginales y rectales y la expresión de microARNs en mujeres con fallos repetidos de FIV. Se observó que las pacientes infértiles presentaban una menor riqueza bacteriana y una relación elevada *Bacillota* /*Bacteroidota* a nivel intestinal, así como una disminución en la relación *L. iners* / *Levilactobacillus brevis* en la vagina. Además, se identificó una sobreexpresión de *miR-21-5p* (relacionado con la disrupción epitelial) y *miR-155-5p* (vinculado con procesos inflamatorios), lo que sugiere un posible mecanismo inmunológico asociado a la disbiosis que podría contribuir a la infertilidad inexplicada. Estos microARNs podrían constituir biomarcadores útiles para el diagnóstico y seguimiento de pacientes infértiles, abriendo nuevas vías para el desarrollo de estrategias terapéuticas individualizadas (Azpiroz et al., 2021).

En este contexto, la investigación sobre la microbiota del tracto genital continúa abriendo nuevas oportunidades diagnósticas y terapéuticas. Integrar esta dimensión microbiana en el abordaje clínico podría resultar clave para personalizar tratamientos en mujeres con infertilidad ginecológica (Zheng et al., 2025).

### **Beneficios del uso de probióticos y postbióticos en los tratamientos de fertilización**

Durante décadas, las infecciones del tracto reproductivo femenino han sido tratadas eficazmente con antibióticos. No obstante, su uso indiscriminado o prolongado puede tener consecuencias negativas sobre la fertilidad (Hashem & Gonzalez-Bulnes, 2022).

Igualmente, el uso de antibióticos para el tratamiento de infecciones sistémicas afecta a la microbiota genital porque parte de dichos antimicrobianos permean al exudado vaginal y atacan a la microbiota residente; en este sentido, los beta-lactámicos son especialmente problemáticos, porque los lactobacilos son, habitualmente, extremadamente sensibles a la acción de las penicilinas (Martín et al., 2008). Así pues, los antibióticos, administrados por cualquier vía, pueden afectar tanto a las bacterias patógenas como a las mutualistas,

alterando la eubiosis del entorno genital y favoreciendo reinfecciones o efectos colaterales en otros nichos microbianos del cuerpo. Asimismo, la creciente aparición de cepas patógenas multirresistentes ha impulsado la búsqueda de alternativas terapéuticas más seguras y sostenibles, entre las cuales destacan los probióticos (Hashem & Gonzalez-Bulnes, 2022).

Los probióticos, definidos por la ISAPP como “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del hospedador” (Hill et al., 2014), han cobrado protagonismo en la medicina reproductiva como herramientas para restaurar el equilibrio microbiano. Su potencial terapéutico incluye la prevención y tratamiento de disbiosis vaginales, como la VB, y la mejora de parámetros reproductivos. Para ser considerados eficaces y seguros, estos microorganismos deben presentar tolerancia a condiciones adversas del ambiente vaginal, carecer de genes de resistencia antibiótica, no inducir inflamación y poseer capacidad de adherencia al epitelio vaginal, entre otros criterios (Fernández et al., 2021; Hashem & Gonzalez-Bulnes, 2022; López-Moreno & Aguilera, 2020).

Diversas cepas de *Lactobacillus* han sido estudiadas por su capacidad para modular la microbiota genital. Aunque algunos ensayos clínicos no hallaron mejoras significativas en las tasas de embarazo durante tratamientos de FIV, otros sí reportaron beneficios, particularmente en mujeres con microbiota no dominada por *Lactobacillus* o con disbiosis intestinal concurrente. Además, se ha propuesto que la interacción entre la microbiota intestinal y el entorno genital podría influir en la función reproductiva, lo que abre nuevas líneas de investigación sobre el uso de probióticos como herramienta terapéutica (Gholiof et al., 2022).

La eficacia de estos abordajes depende, entre otros factores, de la cepa seleccionada. Estudios clínicos han demostrado que fórmulas probióticas personalizadas pueden mejorar la composición microbiana vaginal, disminuir la abundancia de bacterias asociadas al CST IV (como *Gardnerella*, *Prevotella* y *Fannyhessea*), y promover entornos más favorables para la implantación embrionaria (Cocomazzi et al., 2025).

Aunque algunos ensayos clínicos no se enfocaron específicamente en la infertilidad, aportan evidencia relevante sobre el efecto de los probióticos en la restauración del

ecosistema vaginal. Por ejemplo, en estudios realizados en mujeres con VB o candidiasis vulvovaginal, la combinación de tratamientos antimicrobianos con cepas probióticas específicas (*Lacticaseibacillus rhamnosus* GR1 y *Limosilactobacillus reuteri* RC14) resultó en una mayor tasa de remisión clínica, una menor recurrencia y una composición microbiana más cercana a la eubiosis (Anukam et al., 2006; Martinez et al., 2009).

Dado que tanto la vaginosis como la candidiasis se asocian con peores tasas de implantación embrionaria y embarazo espontáneo, estos hallazgos refuerzan el potencial de los probióticos como coadyuvantes en la recuperación de un entorno genital compatible con la fertilidad. Sin embargo, la pregunta clave sigue siendo si existe evidencia directa que vincule el uso de probióticos con mejores resultados reproductivos en mujeres con infertilidad inexplicada o fallos repetidos de FIV. La respuesta sería afirmativa, y algunos estudios recientes lo demuestran.

Estudios pioneros de Fernández et al. (2021, 2023) han demostrado la eficacia de dos cepas específicas de *Ligilactobacillus salivarius*, la CECT 5713 y la CECT 30632, seleccionadas para su aplicación en mujeres con fracaso reproductivo de origen desconocido.

En el estudio de Fernández et al. (2021), la administración oral diaria de la cepa CECT 5713 durante seis meses a mujeres con historia previa de abortos espontáneos o infertilidad idiopática, produjo una tasa de embarazo exitoso del 56 %, acompañada de mejoras significativas en el pH vaginal, la puntuación de Nugent y diversos marcadores inmunitarios (incluyendo los factores de crecimiento transformante TGF- $\beta$ 1 y TGF- $\beta$ 2, que potencian la respuesta tolerogénica a los espermatozoides y el factor de crecimiento del endotelio vascular, VEGF, esencial para la implantación del embrión y la generación de la placenta) en las pacientes que lograron concebir.

Posteriormente, en un segundo ensayo controlado de Fernández et al. (2023) utilizando la cepa CECT 30632, la tasa global de embarazo alcanzó el 67,5 %: un 80 % en mujeres con aborto previo y un 55 % en mujeres con infertilidad idiopática. Nuevamente, los parámetros vaginales e inmunológicos mostraron mejorías notables.

Además, se observó que el efecto del probiótico fue transitorio: tras lograr el embarazo, la microbiota se estabilizó hacia un perfil individual en cada paciente, lo que sugiere que

la intervención actúa como moduladora temporal del entorno reproductivo sin generar dependencia microbiana a largo plazo.

Estos trabajos no solo demuestran eficacia clínica, sino que representan el primer intento sistematizado de correlacionar directamente el éxito reproductivo con parámetros inmunológicos clave, lo que posiciona a estas cepas como candidatas sólidas para intervenciones de precisión en medicina reproductiva.

Por otro lado, la vía de administración de los probióticos también podría influir en su eficacia. Si bien la vía oral es preferida por su comodidad, puede verse limitada por las condiciones del tracto gastrointestinal. Por eso, la vía vaginal ha sido propuesta como más directa y efectiva para restaurar la microbiota genital.

Algunas cepas como *L. rhamnosus* GR-1 y *L. reuteri* RC-14 han demostrado colonizar eficazmente la vagina tras su administración oral, y también se han descrito formulaciones vaginales, a diferencia de otras como *Lactobacillus acidophilus*, cuya eficacia clínica es menor. (Hashem & Gonzalez-Bulnes, 2022; Moumne et al., 2021).

En los estudios de Fernández, sin embargo, la administración exclusivamente oral logró resultados clínicos positivos, lo que sugiere que la eficacia depende más de la cepa seleccionada que de la vía utilizada.

Recientemente, los postbióticos han despertado un creciente interés en medicina reproductiva por su capacidad para restaurar el equilibrio microbiano sin necesidad de administrar bacterias vivas. Definidos como compuestos derivados de microorganismos, tales como metabolitos, componentes estructurales o productos secretados (Salminen et al., 2021), se han posicionado como una alternativa a ensayar que podría ser útil en contextos clínicos específicos.

En una revisión reciente, Khani et al. (2025) recopilaron evidencia de estudios clínicos donde la administración intravaginal de postbióticos derivados de *Lactiplantibacillus plantarum*, durante una semana, logró mejorar los síntomas clínicos de la vaginosis bacteriana, aumentar la abundancia relativa de lactobacilos y reducir la presencia de patógenos. Aunque no se detalla la cepa específica utilizada, los autores destacan el

potencial terapéutico de estas formulaciones en la recuperación de un entorno genital compatible con la fertilidad.

Aunque los resultados descritos respaldan el potencial de la administración de probióticos seleccionados para mejorar las tasas de éxito reproductivo, sigue siendo necesario diseñar ensayos clínicos más robustos, que integren análisis metagenómicos con desenlaces clínicos claros, como tasas de embarazo o implantación embrionaria.

### **Trasplante de microbiota vaginal**

El trasplante de microbiota vaginal (VMT, por sus siglas en inglés) ha emergido como una estrategia terapéutica innovadora en el tratamiento de trastornos ginecológicos persistentes, particularmente aquellos asociados a disbiosis vaginal recidivante. A diferencia de los tratamientos convencionales, como los antibacterianos o antifúngicos, que suelen aliviar los síntomas de forma temporal, el VMT busca restablecer de forma duradera el equilibrio microbiano del ecosistema vaginal (Meng et al., 2024). Esta intervención, aún considerada experimental, consiste en la transferencia de microbiota vaginal, obtenida de una donante sana, a una receptora con desequilibrio microbiano, con el objetivo de restaurar una comunidad dominada por *Lactobacillus*.

La selección de donantes es un aspecto crítico en el trasplante de microbiota vaginal y requiere criterios microbiológicos, ginecológicos y médicos muy estrictos. Yockey et al. (2022) establecieron el primer protocolo aprobado por la FDA para la selección de donantes de VMT, los cuales incluyen criterios como una microbiota dominada en más del 80 % por especies del género *Lactobacillus* (ej. *L. crispatus*, *L. iners*), y el descarte riguroso de patógenos mediante pruebas clínicas, serológicas y qPCR específica. Una de las ventajas demostradas en este procedimiento es la viabilidad de los lactobacilos, los cuales se pueden mantener por más de seis meses bajo un almacenamiento a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  sin el uso de crioprotectores. Esto asegura la calidad del material donado y posiciona este protocolo como el nuevo estándar para el diseño de futuros ensayos clínicos.

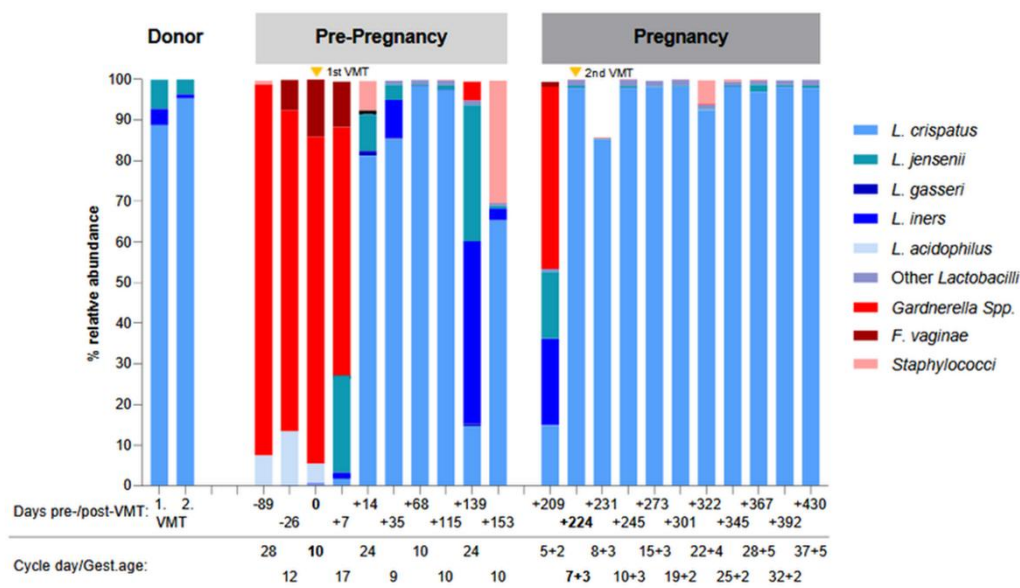
Los primeros ensayos han mostrado resultados alentadores. En 2019, un estudio realizado en Israel evaluó el efecto del VMT en cinco mujeres con vaginosis bacteriana sintomática

y recidivante, combinando el procedimiento con tratamiento antibiótico previo al trasplante de exudado de donantes que albergaban microbiotas dominadas por *L. crispatus*. En cuatro de las participantes la microbiota pasó a ser semejante a la de las donantes, lo que produjo una remisión clínica sostenida y la erradicación del virus del papiloma humano, tras uno a tres ciclos de VMT (Lev-Sagie et al., 2019).

En un reporte posterior, se documentó el caso de una mujer con antecedentes de abortos recurrentes que recibió VMT sin antibióticos, logrando posteriormente un embarazo exitoso, lo que sugiere el posible beneficio reproductivo de esta intervención en contextos de disbiosis vaginal persistente (Wrønding et al., 2023).

Durante el período de donación, se establecen estrictas restricciones conductuales para garantizar la estabilidad y seguridad del material biológico, incluyendo abstinencia sexual, no utilización de productos intravaginales y control continuo del estado de salud de la donante. Las secreciones cervicovaginales son autocolectadas y, tras validación microbiológica, pueden ser utilizadas en receptoras seleccionadas. En el caso documentado por Wrønding et al. (2023), se utilizaron dos de las quince muestras donadas para llevar a cabo el procedimiento.

La evolución del perfil microbiano de la paciente receptora antes y después del VMT evidenció una transición sostenida hacia una microbiota dominada por *Lactobacillus*, incluso durante el embarazo. Esta transformación sugiere una colonización eficaz y estable del ecosistema vaginal, con probable impacto positivo en la salud reproductiva. La progresión detallada del perfil microbiano puede observarse en la Figura 5, donde se representa gráficamente la composición de la microbiota vaginal durante el período pregestacional y gestacional (Wrønding et al., 2023). Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que el VMT podría constituir una alternativa terapéutica válida, especialmente en mujeres con disbiosis vaginal refractaria al tratamiento convencional, así como en contextos de infertilidad o complicaciones gestacionales asociadas a desequilibrio microbiano.



**Figura 5.** Evolución de la microbiota vaginal antes y después del VMT (Wrønding et al., 2023).

Es importante destacar que tanto el uso de probióticos como el VMT son prácticas muy sencillas metodológicamente, que evitan los procedimientos invasivos y, con frecuencia, cruentos, asociados a los tratamientos tradicionales de inducción de la fertilidad.

Aunque los resultados preliminares del VMT son prometedores, se requieren estudios adicionales que permitan confirmarlos y establecer protocolos estandarizados, evaluar su seguridad a largo plazo y explorar su aplicabilidad en un mayor espectro de condiciones clínicas. No obstante, el VMT representa una vía emergente y mínimamente invasiva que podría transformar el abordaje de la salud genital femenina.

## Conclusiones

La disbiosis de la microbiota genital se asocia a alteraciones inmunológicas que comprometen la fertilidad, mientras que una microbiota dominada por lactobacilos promueve un entorno tolerogénico, favorable para la concepción y el embarazo a término.

Entre los diferentes vaginotipos, aquellos dominados por *L. crispatus* y *L. jensenii* ofrecen mayor protección frente a disfunciones reproductivas que los dominados por *L. iners*, aunque aún no existe consenso absoluto. En todo caso, la presencia mayoritaria de cualquier especie de lactobacilos indígenas de la vagina ofrece mejores resultados que los observados en mujeres del vaginotipo IV.

El análisis de la microbiota vaginal y de biomarcadores emergentes, como la abundancia de ciertos micro ARNs, podría convertirse en una herramienta predictiva útil antes de iniciar tratamientos de fertilización.

Diversas cepas probióticas han demostrado mejorar significativamente las tasas de embarazo y parto en mujeres con infertilidad idiopática o abortos recurrentes, al restaurar la eubiosis vaginal y modular positivamente la respuesta inmunitaria.

Estas intervenciones promueven la expresión de factores de crecimiento implicados en la tolerancia materno-fetal y en la formación de la placenta, facilitando la implantación embrionaria.

Además, cabe destacar que el único trasplante de microbiota vaginal publicado con el objetivo de lograr un embarazo a término ha tenido éxito, abriendo una nueva vía de tratamiento prometedora que, al igual que los probióticos, resulta menos invasiva y cruenta que los tratamientos de fertilidad habituales, posibilitando una medicina reproductiva más personalizada.

## Referencias bibliográficas

- Abou Chacra, L., Fenollar, F., & Diop, K. (2022). Bacterial vaginosis: What do we currently know? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *11*, 672429.
- Anukam, K. C., Osazuwa, E., Osemene, G. I., Ehigiagbe, F., Bruce, A. W., & Reid, G. (2006). Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus* GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes and Infection*, *8*(12–13), 2772–2776.
- Azpiroz, M. A., Orguilla, L., Palacio, M. I., Malpartida, A., Mayol, S., Mor, G., & Gutiérrez, G. (2021). Potential biomarkers of infertility associated with microbiome imbalances. *American Journal of Reproductive Immunology*, *86*(4), e13438.
- Blancafort, C., & Llácer, J. (2023). Can probiotics enhance fertility outcome? Capacity of probiotics as a single intervention to improve the feminine genital tract microbiota in non-symptomatic reproductive-aged women. *Frontiers in Endocrinology*, *13*, 1081830.
- Brotman, R. M., Shardell, M. D., Gajer, P., Fadrosh, D., Chang, K., Silver, M. I., Viscidi, R. P., Burke, A. E., Ravel, J., & Gravitt, P. E. (2013). Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*, *25*(11), 1321-1330.
- 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*, 631972.
- Cocomazzi, G., Contu, V., De Stefani, S., Del Pup, L., Buccheri, M., Antinori, M., Parmegiani, L., De Ruvo, D., Marino, F., Virgili, E., Allen, C., Palini, S., Ciampaglia, W., Carboneschi, M., Baldini, D., Baldini, G. M., & Paziienza, V. (2025). Refining unfavorable vaginal microbial community in infertile women subjected to precision probiotic intervention: An exploratory single-arm, prospective, open-label, interventional study. *Microorganisms*, *13*(3), 547.
- Delgado-Díaz, D. J., Tyssen, D., Hayward, J. A., Gugasyan, R., Hearps, A. C., & Tachedjian, G. (2020). Distinct immune responses elicited from cervicovaginal epithelial cells by lactic acid and short chain fatty acids associated with optimal and non-optimal vaginal microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *9*, 00446.
- Fernández, L., Castro, I., Arroyo, R., Alba, C., Beltrán, D., & Rodríguez, J. M. (2021). Application of *Ligilactobacillus salivarius* CECT5713 to achieve term pregnancies in women with repetitive abortion or infertility of unknown origin by microbiological and immunological modulation of the vaginal ecosystem. *Nutrients*, *13*(1), 162.
- Fernández, L., Castro, I., Arroyo, R., Alba, C., Beltrán, D., & Rodríguez, J. M. (2023). Immunomodulation of the vaginal ecosystem by *Ligilactobacillus salivarius* CECT 30632 improves pregnancy rates among women with infertility of unknown origin or habitual abortions. *Nutrients*, *15*(2), 362.

- France, M. T., Ma, B., Gajer, P., Brown, S., Humphrys, M. S., Holm, J. B., Waetjen, L. E., Brotman, R. M., & Ravel, J. (2020). VALENCIA: A nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition. *Microbiome*, 8(1), 166.
- Fu, M., Zhang, X., Liang, Y., Lin, S., Qian, W., & Fan, S. (2020). Alterations in vaginal microbiota and associated metabolome in women with recurrent implantation failure. *mBio*, 11(3), e03242-19.
- Gao, X., Louwers, Y. V., Laven, J. S. E., & Schoenmakers, S. (2024). Clinical relevance of vaginal and endometrial microbiome investigation in women with repeated implantation failure and recurrent pregnancy loss. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(1), 622.
- García-Velasco, J. A., Budding, D., Campe, H., Malfertheiner, S. F., Hamamah, S., Santjohanser, C., Schuppe-Koistinen, I., Nielsen, H. S., Vieira-Silva, S., & Laven, J. (2020). The reproductive microbiome – clinical practice recommendations for fertility specialists. *Reproductive BioMedicine Online*, 41(3), 443–453.
- Gholiof, M., Adamson-De Luca, E., & Wessels, J. M. (2022). The female reproductive tract microbiotas, inflammation, and gynecological conditions. *Frontiers in Reproductive Health*, 4, 963752.
- Guo, C., & Zhang, C. (2024). Role of the gut microbiota in the pathogenesis of endometriosis: A review. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1363455.
- Hashem, N. M., & Gonzalez-Bulnes, A. (2022). The use of probiotics for management and improvement of reproductive eubiosis and function. *Nutrients*, 14(4), 902.
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., & Sanders, M. E. (2014). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 11(8), 506–514.
- Hong, X., Ma, J., Yin, J., Fang, S., Geng, J., Zhao, H., Zhu, M., Ye, M., Zhu, X., Xuan, Y., & Wang, B. (2020). The association between vaginal microbiota and female infertility: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 302(3), 569-578.
- Jiang, I., Yong, P. J., Allaire, C., & Bedaiwy, M. A. (2021). Intricate connections between the microbiota and endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 5644.
- Jurado López, A. R., Mediavilla, C., Suárez Fernández, J. E., Losa Domínguez, F., & Cancelo Hidalgo, M. J. (2022). Vaginosis bacteriana: aportando respuestas. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 65, 47–55.

- Khan, K. N., Kitajima, M., Hiraki, K., Yamaguchi, N., Katamine, S., Matsuyama, T., Nakashima, M., Fujishita, A., Ishimaru, T., & Masuzaki, H. (2010). *Escherichia coli* contamination of menstrual blood and effect of bacterial endotoxin on endometriosis. *Fertility and Sterility*, *94*(7), 2860–2863.e3.
- Khani, N., Shakeri, A. H., Houshmandi, S., Ziavand, M., Abedi-Soleimani, R., Hosseinzadeh, N., & Homayouni-Rad, A. (2025). The promising biological role of postbiotics in treating human infertility. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*.
- Koedooder, R., Singer, M., Schoenmakers, S., Savelkoul, P. H. M., Morré, S. A., De Jonge, J. D., Poort, L., Cuyppers, W. J. S. S., Beckers, N. G. M., Broekmans, F. J. M., Cohlen, B. J., Den Hartog, J. E., Fleischer, K., Lambalk, C. B., Smeenk, J. M. J. S., Budding, A. E., & Laven, J. S. E. (2019). The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: A prospective study. *Human Reproduction*, *34*(6), 1042–1054.
- Kong, Y., Liu, Z., Shang, Q., Gao, Y., Li, X., Zheng, C., Deng, X., & Chen, T. (2020). The disordered vaginal microbiota is a potential indicator for a higher failure of in vitro fertilization. *Frontiers in Medicine*, *7*, 217.
- Kurjak, A., Marton, U., Severinski, N. S., Pršo, A. L., & Vrana, N. (2025). The vaginal microbiome: Key roles in reproductive and systemic health. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *19*(1), 10–15.
- Lev-Sagie, A., Goldman-Wohl, D., Cohen, Y., Dori-Bachash, M., Leshem, A., Mor, U., Strahilevitz, J., Moses, A. E., Shapiro, H., Yagel, S., & Elinav, E. (2019). Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nature Medicine*, *25*(10), 1500–1504.
- Liang, J., Li, M., Zhang, L., Yang, Y., Jin, X., Zhang, Q., Lv, T., Huang, Z., Liao, Q., & Tong, X. (2023). Analysis of the microbiota composition in the genital tract of infertile patients with chronic endometritis or endometrial polyps. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *13*, 1125640.
- Lin, L.-T., Li, C.-J., Wu, C.-C., Pan, L.-F., & Tsui, K.-H. (2024). Pilot study on next-generation sequencing analysis of vaginal microbiota in clinically infertile patients treated with probiotics. *Journal of Clinical Medicine*, *13*(12), 3420.
- López-Moreno, A., & Aguilera, M. (2020). Probiotics dietary supplementation for modulating endocrine and fertility microbiota dysbiosis. *Nutrients*, *12*(3), 757.
- Mancabelli, L., Tarracchini, C., Milani, C., Lugli, G. A., Fontana, F., Turroni, F., Van Sinderen, D., & Ventura, M. (2021). Vaginotypes of the human vaginal microbiome. *Environmental Microbiology*, *23*(3), 1780–1792.
- Martin, C., & Suárez, J. E. (2022). La vagina y su microbiota. En G. Álvarez-Calatayud & F. Guarner (Eds.), *Microbiota, probióticos y prebióticos* (pp. 33–38). Ergon.

- Martín, R., Soberón, N., Vázquez, F., & Suárez, J. E. (2008). La microbiota vaginal: Composición, papel protector, patología asociada y perspectivas terapéuticas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 26(3), 160–167.
- Martinez, R. C. R., Franceschini, S. A., Patta, M. C., Quintana, S. M., Candido, R. C., Ferreira, J. C., De Martinis, E. C. P., & Reid, G. (2009). Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14. *Letters in Applied Microbiology*, 48(3), 269–274.
- Meng, Y., Sun, J., & Zhang, G. (2024). Vaginal microbiota transplantation is a truly opulent and promising edge: Fully grasp its potential. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1280636.
- Mirmonsef, P., Hotton, A. L., Gilbert, D., Burgad, D., Landay, A., Weber, K. M., Cohen, M., Ravel, J., & Spear, G. T. (2014). Free glycogen in vaginal fluids is associated with *Lactobacillus* colonization and low vaginal pH. *PLoS ONE*, 9(7), e102467.
- Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur, A. M. R. (2018). *Clinically oriented anatomy* (8th ed.). Wolters Kluwer.
- Moumne, O., Hampe, M. E., Montoya-Williams, D., Carson, T. L., Neu, J., Francois, M., Rhoton-Vlasak, A., & Lemas, D. J. (2021). Implications of the vaginal microbiome and potential restorative strategies on maternal health: A narrative review. *Journal of Perinatal Medicine*, 49(4), 402–411.
- Mrozikiewicz, A. E., Ożarowski, M., & Jędrzejczak, P. (2021). Biomolecular markers of recurrent implantation failure—A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18), 10082.
- Punzón-Jiménez, P., & Labarta, E. (2021). The impact of the female genital tract microbiome in women's health and reproduction: A review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 38(10), 2519–2541.
- Qin, L., Sun, T., Li, X., Zhao, S., Liu, Z., Zhang, C., Jin, C., Xu, Y., Gao, X., Cao, Y., Wang, J., Han, T., Yan, L., Song, J., Zhang, F., Liu, F., Zhang, Y., Huang, Y., Song, Y., ... Chen, Z.-J. (2025). Population-level analyses identify host and environmental variables influencing the vaginal microbiome. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1), 64.
- Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G. M., Koenig, S. S. K., McCulle, S. L., Karlebach, S., Gorle, R., Russell, J., Tacket, C. O., Brotman, R. M., Davis, C. C., Ault, K., Peralta, L., & Forney, L. J. (2011). Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(supplement\_1), 4680–4687.
- Riganelli, L., Iebba, V., Piccioni, M., Illuminati, I., Bonfiglio, G., Neroni, B., Calvo, L., Gagliardi, A., Levrero, M., Merlino, L., Mariani, M., Capri, O., Pietrangeli, D., Schippa, S., & Guerrieri, F. (2020). Structural variations of vaginal and endometrial

- microbiota: Hints on female infertility. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *10*, 350.
- Salminen, S., Collado, M. C., Endo, A., Hill, C., Lebeer, S., Quigley, E. M. M., Sanders, M. E., Shamir, R., Swann, J. R., Szajewska, H., & Vinderola, G. (2021). The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *18*(9), 649–667.
- Santana, A. S. A., & Póvoa, A. M. (2024). Female genital tract microbiome: The influence of probiotics on assisted reproduction. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, *46*, e-rbgo82.
- Saraf, V. S., Sheikh, S. A., Ahmad, A., Gillevet, P. M., Bokhari, H., & Javed, S. (2021). Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. *Archives of Microbiology*, *203*(7), 3793–3802.
- Scillato, M., Spitale, A., Mongelli, G., Privitera, G. F., Mangano, K., Cianci, A., Stefani, S., & Santagati, M. (2021). Antimicrobial properties of *Lactobacillus* cell-free supernatants against multidrug-resistant urogenital pathogens. *MicrobiologyOpen*, *10*(2), e1173.
- Tian, Q., Jin, S., Zhang, G., Liu, Y., Liu, J., Tang, X., Li, Y., Liu, J., Liu, Y., & Wang, Z. (2024). Assessing vaginal microbiome through Vaginal Microecology Evaluation System as a predictor for in vitro fertilization outcomes: A retrospective study. *Frontiers in Endocrinology*, *15*, 1380187.
- Ughade, P. A., Shrivastava, D., & Chaudhari, K. (2024). Navigating the microbial landscape: Understanding dysbiosis in human genital tracts and its impact on fertility. *Cureus*, *16*, e67040.
- Wrønding, T., Vomstein, K., Bosma, E. F., Mortensen, B., Westh, H., Heintz, J. E., Møllerup, S., Petersen, A. M., Ensign, L. M., DeLong, K., van Hylckama Vlieg, J. E. T., Thomsen, A. B., & Nielsen, H. S. (2023). Antibiotic-free vaginal microbiota transplant with donor engraftment, dysbiosis resolution and live birth after recurrent pregnancy loss: A proof of concept case study. *EClinicalMedicine*, *61*, 102070.
- Xu, J., Bian, G., Zheng, M., Lu, G., Chan, W., Li, W., Yang, K., Chen, Z., & Du, Y. (2020). Fertility factors affect the vaginal microbiome in women of reproductive age. *American Journal of Reproductive Immunology*, *83*(4), e13220.
- Yockey, L. J., Hussain, F. A., Bergerat, A., Reissis, A., Worrall, D., Xu, J., Gomez, I., Bloom, S. M., Mafunda, N. A., Kelly, J., Kwon, D. S., & Mitchell, C. M. (2022). Screening and characterization of vaginal fluid donations for vaginal microbiota transplantation. *Scientific Reports*, *12*, 17948.
- Zheng, Q., Sun, T., Li, X., & Zhu, L. (2025). Reproductive tract microbiome dysbiosis associated with gynecological diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *15*, 1519690.