



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid



Curso 2024-2025
Trabajo de Fin de Grado

MICROBIOMA VAGINAL.
REVISIÓN SISTEMÁTICA

Marta Ramos González
Tutora: Sara García Villanueva

RESUMEN:

Título: Microbioma vaginal. Revisión sistemática.

Antecedentes: El microbioma vaginal hace referencia al conjunto de microorganismos residentes en la vagina. Esta es una vía de entrada de distintos microorganismos patógenos que pueden atentar contra la salud vaginal. En mujeres en edad reproductiva se ha detectado que el 23-29% padecen vaginosis bacteriana, relacionada con una escasez de *Lactobacillus*. El objetivo de la revisión sistemática ha sido identificar el impacto del microbioma vaginal en la aparición de patologías vulvovaginales.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de artículos publicados en los últimos 5 años en las bases de datos PubMed, ScienceDirect y Scopus. Los descriptores utilizados fueron “vagina”, “microbiota”, “vaginosis bacteriana” y “virus del papiloma humano”. Las escalas CASPe, STROBE y PRISMA fueron empleadas para evaluar la calidad metodológica y evidencia clínica.

Resultados: De los 3874 artículos se seleccionaron 14 que se ajustaban a los criterios de inclusión, todos ellos revisiones sistemáticas y estudios observacionales. Se analizaron los tipos de estado comunitario, los factores influyentes en el microbioma vaginal, su relación con las infecciones de transmisión sexual, la persistencia del virus del Papiloma Humano y la aparición de cáncer de cuello uterino.

Discusión e implicaciones para la práctica clínica:

La composición bacteriana del microbioma vaginal está altamente relacionada con la adquisición de patologías vulvovaginales, sin embargo, es necesaria una mayor inversión en su estudio para obtener datos más concretos al respecto. Las enfermeras son clave en la promoción de estilos de vida saludables que mantienen un microbioma vaginal eubiótico.

PALABRAS CLAVE: vagina, microbiota, vaginosis bacteriana, virus del papiloma humano, neoplasias de cuello uterino

ABSTRACT:

Title: Vaginal microbiome. Systematic review.

Background: The vaginal microbiome refers to the set of microorganisms resident in the vagina. This is a route of entry for different pathogenic microorganisms that can threaten vaginal health. In women of reproductive age, it has been detected that 23-29% suffer from bacterial vaginosis, related to a shortage of Lactobacillus. The aim of the systematic review was to identify the impact of the vaginal microbiome on the appearance of vulvovaginal pathologies.

Methodology: A systematic review of articles published in the last 5 years in the PubMed, ScienceDirect and Scopus databases was carried out. The descriptors used were "vagina", "microbiota", "bacterial vaginosis" and "human papillomavirus". The CASPe, STROBE and PRISMA scales were used to evaluate methodological quality and clinical evidence.

Results: Of the 3874 articles, 14 were selected that fit the inclusion criteria, all of them systematic reviews and observational studies. The types of community status, the factors influencing the vaginal microbiome, its relationship with sexually transmitted infections, the persistence of the Human Papillomavirus and the appearance of cervical cancer were analyzed.

Discussion and implications for clinical practice: The bacterial composition of the vaginal microbiome is highly related to the acquisition of vulvovaginal pathologies, however, greater investment in its study is necessary to obtain more concrete data in this regard. Nurse specialists in obstetrics and gynecology are key in promoting healthy lifestyles that maintain a eubiotic vaginal microbiome.

KEY WORDS: vagina, microbiota, bacterial vaginosis, Human Papillomavirus, cervical neoplasms

ÍNDICE DE CONTENIDOS:

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN.....	1
1.1. Introducción.....	1
1.2. Justificación.....	3
2. OBJETIVOS.....	4
2.1. Objetivo general	4
2.2. Objetivo específico	4
3. METODOLOGÍA	4
3.1. Diseño del estudio.....	4
3.2. Estrategia de búsqueda	4
3.2.1. Pregunta de investigación (esquema PICO).....	4
3.2.2. Descriptores en ciencias de la salud (Decs/Mesh)	5
3.2.3. Operadores booleanos	5
3.2.4. Bases de datos	5
3.3. Estrategia de selección	5
3.3.1. Criterios de inclusión	5
3.3.2. Criterios de exclusión	6
3.4. Herramientas para la evaluación de la evidencia.....	6
4. RESULTADOS.....	7
4.1. Descripción del proceso de selección – Diagrama de flujo	7
4.2. Exposición de los resultados.....	9
4.2.1. Tipo de Estado Comunitario y factores	9
4.2.2. Infecciones de Transmisión Sexual	16
4.2.3. Virus del Papiloma Humano y Cáncer de Cérvix	19
5. DISCUSIÓN	24
5.1. Limitaciones	25
5.2. Fortalezas	26

5.3. Implicaciones para la práctica clínica.....	26
5.4. Futuras líneas de investigación.....	27
6. CONCLUSIÓN	28
7. BIBLIOGRAFÍA	29
8. ANEXOS	34
8.1. Anexo I. Escala CASPe.....	34
8.2. Escala II. STROBE.....	35
8.3. Escala PRISMA.....	36

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1. Esquema PICO	5
Tabla 2. Tabla de extracción de resultados (CST y factores).....	9
Tabla 3. Tabla de extracción de datos (ITS)	16
Tabla 4. Tabla de extracción de datos (VPH y CC).....	19

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1: Diagrama de flujo	8
-----------------------------------	---

ÍNDICE DE ABREVIATURAS:

- ADN: Ácido Desoxirribonucleico
- AMPD: Acetato de Medroxiprogesterona de Depósito
- ARN: Ácido Ribonucleico
- CASPe: Critical Appraisal Skills Programme español (Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español)
- CC: Cáncer de Cérvix o de Cuello uterino
- CST: Community State Type (Tipo de Estado Comunitario)
- C.trachomatis: Chlamydia trachomatis

- DCV: Dinámicas de la Comunidad Vaginal
- DIU de LNG: Dispositivo Intrauterino con Liberación de Levonorgestrel
- ETC: etcétera
- G. vaginalis: Gardnerella vaginalis
- H₂O₂: Peróxido de hidrógeno o agua oxigenada
- I²: Heterogeneidad
- IC 95%: Intervalo de Confianza del 95 por ciento.
- ITS: Infecciones de Transmisión Sexual
- JCR: Journal Citation Reports (Informes de citas de revistas)
- L. crispatus: Lactobacillus crispatus
- LDA: Lineal Discriminante Análisis
- L. gasseri: Lactobacillus gasseri
- L. jensenii: Lactobacillus jensenii
- L. iners: Lactobacillus iners
- LL-VMB: Low Lactobacillus Vaginal Microbiota
- MG: Mycoplasma genitalium
- NIC1+: Neoplasia Intraepitelial Cervical de bajo grado
- NIC2+, NIC3+: Neoplasia Intraepitelial de alto grado
- OR: Odds Ratio
- PAO: Píldoras Anticonceptivas Orales
- PM: Polimicrobiano
- PRC: Polymerase Chain Reaction (Reacción en cadena de la polimerasa)
- PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (Elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis)
- RR: Riesgo relativo
- STROBE: Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology (Fortalecimiento de la presentación de informes sobre estudios observacionales en epidemiología)
- Spp.: Especies
- VB: Vaginosi Bacteriana
- VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana
- VPH: Virus del Papiloma Humano
- VPH-AR: Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

1.1 Introducción:

La vagina humana de la mujer está compuesta por una comunidad microbiana muy específica y única¹, formada por un conjunto de bacterias aerobias y anaerobias que constituyen un ecosistema equilibrado y dinámico².

El término “microbiota” se refiere al conjunto de microorganismos que se encuentran en una zona concreta del organismo, en este caso, en la vagina. Sin embargo, el “microbioma vaginal” es un término más amplio que abarca tanto los microorganismos residentes en la vagina, como los metabolitos y fragmentos de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) que residen en el ecosistema fruto de la actividad de estos microorganismos durante su ciclo vital³.

Se define microbioma vaginal saludable como aquel que esté dominado por la especie *Lactobacillus* (*Lactobacillus Spp.*) no patógena, bacterias grampositivas y anaerobias que contribuyen al mantenimiento de su equilibrio^{2,4}. Esta configuración dominante de *Lactobacillus* fue descrita por primera vez en 1892 por el ginecólogo alemán Albert Döderlein, siendo considerada durante mucho tiempo como un marcador distintivo de salud vaginal¹. Hoy en día, algunas de las técnicas más utilizadas para analizar la composición microbiana son las pruebas de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y la secuenciación de Ácido Ribonucleico (ARN) basadas del gen ARNr 16S⁵.

En función de la composición bacteriana predominante se distinguen cinco Tipos de Estado Comunitario (CST) de microbiota vaginal. Los CST I están dominados por *Lactobacillus crispatus*, los CST II por *Lactobacillus gasseri*, los CST III por *Lactobacillus iners* y los CST V por *Lactobacillus jensenii*. Sin embargo, el CST IV presenta una cantidad más baja de esta bacteria y una variedad más amplia de microorganismos⁶⁻⁸.

Una de las funciones del microbioma vaginal es la protección de la integridad del epitelio huésped frente a infecciones ginecológicas. A su vez, los *Lactobacillus* generan como producto final de la fermentación de la glucosa

ácido láctico, el cual reduce el pH de la vagina a 3,5-4,5, proporcionando un ambiente ácido que dificulta el crecimiento de otras bacterias^{1,2,4,6,9,10}. Otro producto antimicrobiano producido fundamentalmente por *L. crispatus* y *L. jensenii*, y que también contribuye a este papel protector de la mucosa vaginal inhibiendo la multiplicación bacteriana, es el peróxido de hidrógeno (H_2O_2)^{2,5,6}. Los *Lactobacillus spp.* son capaces de adherirse al epitelio vaginal, bloqueando los receptores y, así interfiriendo en la colonización por microorganismos patógenos^{2,6}. Además, hay estudios in vitro en los que se ha demostrado que esta bacteria ejerce una actividad citotóxica contra las células de cáncer de cuello uterino^{2,6,11}.

Cabe destacar, al tener un efecto protector en la entrada al tracto reproductivo, que la presencia de un microbioma vaginal abundante en *Lactobacillus* y no en otro tipo de bacterias gamnegativas como *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) y *Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*), juega un papel fundamental en la determinación de la fertilidad de la mujer^{5,12}.

El término “eubiosis” hace referencia a un estado de microbioma óptimo, asociada a una salud vaginal y reproductiva favorable, así como a la ausencia de inflamación genital u otros síntomas vaginales y un menor riesgo de contraer enfermedades de transmisión sexual^{7,13}. Por lo contrario, la “disbiosis vaginal” hace referencia a un microbioma desequilibrado y poco saludable, asociado a problemas de fertilidad prolongada, Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) como el Virus de Papiloma Humano (VPH), vaginosis bacteriana⁴ y partos prematuros¹⁴. Como ha sido comentado anteriormente, la microbiota vaginal es dinámica, por lo que su composición puede fluctuar repentinamente con la pérdida de *Lactobacillus* o proliferación de otras bacterias, dando lugar a dichas situaciones de disbiosis vaginal⁴.

En mujeres en edad reproductiva, la Vaginosis Bacteriana (VB) es la disbiosis vaginal más común, asociada a un crecimiento excesivo de patógenos como *G. vaginalis* y *Prevotella*^{2,15,16}, una disminución de *Lactobacillus* y de ácido láctico, que causa un aumento en el pH^{2,15,17}. Los síntomas más frecuentes son: flujo vaginal inusual, disuria, fuerte olor similar al del pescado y picor o irritación alrededor de la vagina^{2,15}.

Algunos factores que rompen el equilibrio del microbioma vaginal son: el uso de antibióticos y espermicidas como nonoxinol-9, la realización de excesivas duchas vaginales (ej. una ducha vaginal al mes, aumenta 1,2 veces el riesgo de padecer VB) y la introducción de semen en la vagina tras el coito, ya que al ser una sustancia alcalina, disminuirá la acidez de la vagina favoreciendo la colonización por *G. vaginalis*².

El tratamiento más común para VB consiste en una correcta hidratación vaginal y vulvar, además de la aplicación del fármaco “metronidazol”. Según un estudio de Armstrong E et al. se demostró que el tratamiento estándar con este fármaco consiguió reducir la inflamación vaginal disminuyendo drásticamente los niveles las bacterias relacionadas con la VB, acompañado de un aumento del predominio de *Lactobacillus* en la vagina¹⁸.

1.2 Justificación

En mujeres en edad reproductiva se ha detectado que el 23-29% padecen vaginosis bacteriana, relacionada con una escasez de *Lactobacillus* y, por lo tanto, un pH vaginal superior al óptimo^{1,15}.

A nivel mundial, las neoplasias de cuello uterino representan más del 90% de los cánceres relacionados con infecciones por el VPH en las mujeres. En 2022 el cáncer de cérvix fue la cuarta causa muerte por cáncer, con unos 660.000 nuevos casos y alrededor de 350.000 muertes en todo el mundo¹⁹.

El estudio del microbioma vaginal y su relación con el cáncer de cérvix puede contribuir a conocer los factores relacionados con las disbiosis vaginales, las cuales son más frecuentes en mujeres infectadas por VPH. De este modo, se podrá establecer un plan de cuidados enfermeros enfocado en la prevención y promoción de estilos de vida saludables relacionados con un microbioma saludable en la mujer.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general:

Identificar el impacto del microbioma vaginal en la aparición de patologías vulvovaginales.

2.2 Objetivos específicos:

- Definir los tipos de microbioma vaginal según su composición bacteriana predominante.
- Determinar la influencia de factores externos sobre el microbioma vaginal.
- Describir la relación entre el microbioma vaginal y las ITS.
- Relacionar la evolución del microbioma vaginal sano con la persistencia del VPH y la progresión de lesiones del Cáncer de Cérvix (CC).

3. METODOLOGÍA

3.1 Diseño del estudio:

Se ha realizado una revisión sistemática de los artículos publicados en los últimos 5 años en las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus y ScienceDirect. El período de búsqueda fue desde el octubre de 2024 hasta febrero de 2025.

3.2 Estrategia de búsqueda:

- Pregunta de investigación / Esquema PICO:

En las mujeres en edad reproductiva, ¿cuál es la relación entre la alteración en el microbioma vaginal y la aparición de futuras patologías sexuales y reproductivas?

Para elaborar la pregunta de investigación anterior se empleó el esquema PICO (tabla 1).

Tabla 1. Esquema PICO. Fuente: elaboración propia

P: Problema/paciente	Mujeres en edad reproductiva con un microbioma vaginal alterado.
I: Intervención	Evaluación de las alteraciones del microbioma vaginal.
C: Comparador	-
O: Resultados (Outcome)	Conocer si las causas de dichas alteraciones del microbioma están relacionadas con la aparición de patologías sexuales y reproductivas de la mujer.

- Descriptores en ciencias de la salud (Decs/Mesh): Vagina/ Vagina, Microbiota/ Microbiota, Vaginosis Bacteriana/ Bacterial Vaginosis, Virus del Papiloma Humano/ Human Papillomavirus Viruses, Neoplasias del Cuello Uterino/ Uterine Cervical Neoplasms.
- Operadores booleanos: AND
- Bases de datos: PubMed, Scopus, ScienceDirect.
- Algoritmo de búsqueda: Han sido incluidos los artículos obtenidos tras la aplicación de los siguientes filtros de búsqueda: “Publicados entre 2020 y 2025”, “Tipos de artículos: ensayo clínico, meta-análisis, estudio observacional y revisión sistemática”, “Especie: seres humanos”, “Sexo: hembra”, “Disponibilidad de texto: texto completo gratuito”.

3.3 Estrategia de selección:

- Criterios de inclusión:
 - Artículos que incluyan estudios con mujeres en edad reproductiva.
 - Aquellos que sean “meta-análisis”, “revisiones sistemáticas”, “ensayos clínicos” y “estudios observacionales”.
 - Aquellos en los que se muestre la diferencia entre los tipos de microbioma vaginal en función de su composición bacteriana.
 - Artículos que hablen de un microbioma/microbiota vaginal sano y alterado, en mujeres con VPH y CC publicados en los últimos 5 años.

- Criterios de exclusión:
 - Artículos que incluyan estudios con mujeres embarazadas.
 - Fueron descartados los artículos relacionados con el microbioma intestinal u otros temas no relacionados con los objetivos específicos determinados.
 - Artículos que no cumplan con los criterios de calidad investigadora, que no estén indexados en “Journal Citation Reports” (JCR)²⁰, indicador de calidad e impacto investigador en función de la revista y el año en el que han sido publicados los artículos.

3.4 Herramientas para la evaluación de la evidencia:

Para evaluar la calidad metodológica y evidencia clínica de los artículos seleccionados han sido empleadas como herramienta las escalas CASPe (Critical Appraisal Skills Programme español)²¹, STROBE (Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology)²² y PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)²³.

La Guía de Valoración Crítica de Revisiones Sistemáticas CASPe²¹ se utilizó para la valoración de la calidad científica y clínica de este tipo de artículos seleccionados, decidiendo incluir aquellos estudios con una puntuación igual o superior a 7 sobre 10 ítems (Anexo I), asegurando así una buena calidad metodológica. Para la valoración de los estudios observacionales seleccionados se utilizó la herramienta STROBE (Anexo II).

Además, ha sido utilizado el método PRISMA (Anexo III), guía de comprobación de requisitos utilizada para mejorar la organización, calidad y comprensión de las investigaciones científicas y que deberá cumplir la revisión sistemática realizada.

4. RESULTADOS

4.1 Descripción del proceso de selección – Diagrama de flujo:

Mediante la búsqueda inicial en la base de datos PubMed, se identificaron 2192 artículos relacionados con el descriptor [vagina AND microbiota], de los cuales se han seleccionado 98 tras la aplicación de los siguientes filtros: “Publicados entre 2020 y 2025”, “Tipos de artículos: ensayo clínico, meta-análisis, estudio observacional y revisión sistemática”, “Disponibilidad de texto: texto completo gratuito”, “Especie: seres humanos”, “Sexo: hembra”. A través de la revisión de los títulos se han excluido 52 artículos que no cumplen con los criterios de inclusión y exclusión determinados previamente. Tras la lectura del resumen de los 46 artículos restantes, se han localizado 36 referencias relacionadas con el tema de interés, de las cuales 28 han sido excluidas tras la lectura a texto completo. Finalmente se han seleccionado 8 artículos que permitirán alcanzar la puntuación mínima en la evaluación de calidad metodológica, todos ellos relacionados con el microbioma vaginal.

La búsqueda principal descrita anteriormente ha sido complementada a través de la selección de artículos en las bases de datos Scopus, ScienceDirect y PubMed. Se ha aplicado la misma estrategia de búsqueda y de selección previa, sin embargo, han sido utilizados descriptores más específicos como [vaginosis bacteriana AND microbiota], [virus del Papiloma Humano AND microbiota], [neoplasias de cuello uterino AND vagina AND microbiota]. Dentro de esta búsqueda, inicialmente se obtuvieron 1682 artículos que tras la aplicación de los filtros establecidos quedaron 112. Tras la lectura de títulos, resúmenes y aplicar los criterios de inclusión y exclusión, han sido seleccionados 4 artículos que cumplen con la temática de interés y criterios de calidad científica (Figura 1).

Los estudios revisados presentaron viabilidad en cuanto a calidad metodológica. La puntuación media de CASPe²¹ fue 9,33 y la de STROBE²² un 19,83.

Se ha comprobado que todos los artículos seleccionados han sido indexados con JCR, presentando 7 artículos un Factor de Impacto de la Revista (JIF) e Indicador de Citas de Revistas (JCI) de un Q1, 3 de un Q2 y 2 de un Q3.

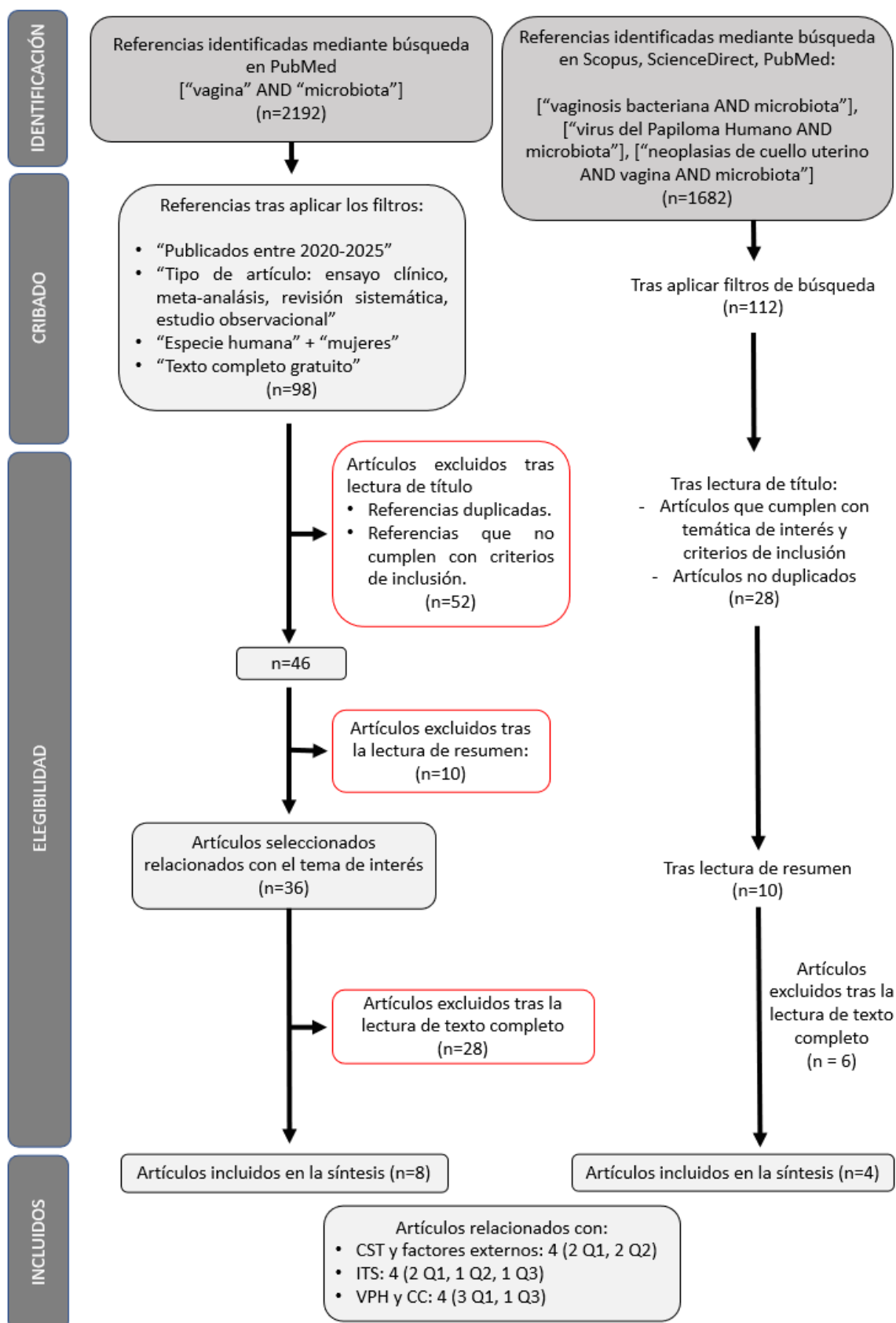


Figura 1. Diagrama de flujo. Fuente: elaboración propia

4.2 Exposición de los resultados:

4.2.1. Tipos de Estado Comunitario y factores:

En la tabla 2, se muestran los resultados obtenidos relacionados con el CST en función de su composición bacteriana predominante, además de los factores externos que influyen en el mismo.

Tabla 2. Tabla de extracción de datos.

Autor / Año / Lugar	Tipo de estudio	Población	Principales resultados	CASPE/ STROBE	Indicador de Citas de Revistas
France M ¹ 2022 Adelphi, EEUU	Revisión sistemática	Mujeres en edad reproductiva	<u>CST I - <i>L.crispatus</i></u>: degrada glucógeno y produce isómeros de ácido L- y D-láctico, responsables de la reducción del pH vaginal (<4,2) y por lo tanto de la acidificación del ecosistema vaginal, la cual dificulta el crecimiento de <i>G.vaginalis</i>, <i>Prevotella</i> y <i>E. coli</i>. Además, el ácido D-láctico tiene una importante función moduladora del sistema inmunológico. También produce peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que inhibe el crecimiento de bacterias menos beneficiosas, a excepción de <i>G.vaginalis</i> la cual parece mostrar resistencia al H_2O_2. La dominancia por esta bacteria se asocia con microbiomas más estables, dado que estudios demuestran una dominancia de <i>L.crispatus</i> mantenida durante varios ciclos menstruales. <u>CST III - <i>L.iners</i></u>: como producto de su fermentación genera ácido L-láctico, generando un pH bajo. Sin embargo, genera menos beneficios ya que no es	9	Q1 ²⁰ <i>Nature Microbiology</i>

			capaz de producir el isómero D del ácido láctico ni H₂O₂. Además, estudios longitudinales han observado una menor estabilidad y mayor tendencia a la transición a CST IV en estas comunidades dominadas por <i>L. iners</i>. <u>CST II-<i>L.gasseri</i>, CST V-<i>L.jensenii</i></u>: se asemejan más a <i>L.crispatus</i> y son capaces de producir tanto ácido láctico como H₂O₂, sin embargo falta investigación. <u>CST IV</u> (<i>G.vaginalis</i>, <i>Atopobium</i>, <i>Prevotella</i>, <i>Ca.L.vaginae</i>, <i>Sneathia</i>, <i>Fingoldia</i> y <i>Megasphaera</i>): estas bacterias producen aminas biógenas que elevan el pH vaginal, inhibiendo el crecimiento de <i>Lactobacillus</i>. La relación entre la VB y la CST IV son evidentes ya que ambas se definen por un pH vaginal más alto y la falta de lactobacilos. Sin embargo, CST IV no siempre se asocia con síntomas vaginales y esto a menudo se describe como VB asintomática. FACTORES: La menstruación consta de fluctuaciones hormonales y fisiológicas que afectan al huésped. Los niveles bajos de estrógeno se asocian con la disminución de glucógeno, lo que da como resultado un epitelio vaginal más delgado, y por lo tanto un ambiente menos propicio para el crecimiento de lactobacilos. Las relaciones sexuales vaginales sin protección permiten la entrada de semen en la vagina, una sustancia alcalina que aumenta temporalmente el pH vaginal. Esto puede introducir nuevas especies microbianas y cepas provenientes de la microbiota del pene a la comunidad vaginal.		
--	--	--	---	--	--

Hugerth, LW ⁴ 2024 Copenhague , Dinamarca	Estudio observacional, descriptivo, con enfoque prospectivo	49 mujeres jóvenes y sanas. Recogida de hisopos vaginales diarios durante un ciclo menstrual y las relaciones sexuales (mayoría una sola pareja sexual en el mes anterior)	Estudia la composición del microbioma vaginal durante el ciclo menstrual y las relaciones sexuales, principales impulsores de cambios temporales. En base a la CST se clasifican las muestras vaginales en cuatro Dinámicas de la Comunidad Vaginal (DCV) distintas. - <u>Eubiótica constante</u> con dominancia de <i>Lactobacillus</i> spp. no iners durante todo el ciclo menstrual y una aparente resistencia frente a exposiciones como el coito. - <u>Disbiótica constante</u>, compuesta por <i>G. vaginalis</i>, <i>Prevotella</i> spp. y <i>Fannyhessea vaginae</i> a lo largo de todo el ciclo menstrual. Algunos estudios han sugerido que <i>G. vaginalis</i>, gracias a la producción de bacteriocinas, es capaz de inhibir el crecimiento de lactobacilos y dificultar la recolonización por bacterias beneficiosas. - <u>Disbiótica relacionada con la menstruación</u>, con una caída repentina en la dominancia de <i>Lactobacillus</i> spp. y crecimiento excesivo de <i>G. vaginalis</i>, <i>L. iners</i>, <i>Prevotella</i> spp. y <i>Sneathia</i> spp. durante la menstruación. En algunas mujeres tuvo lugar a una conversión a la dominancia inicial de <i>L. crispatus</i> a mitad del ciclo, mientras que en otras con CST III, los cambios fueron permanentes y su microbioma terminó siendo dominado por <i>G. vaginalis</i> hasta el final del estudio. Este estudio observó que la expansión de <i>Sneathia</i> spp. casi solo se manifestó inmediatamente después del sangrado menstrual. - <u>Disbiótica inestable</u> por un corto periodo de tiempo tras <u>relaciones sexuales o menstruación</u>. Son susceptibles a cambios de pH e	19	Q1 ²⁰ <i>Microbiome</i>
---	---	--	--	----	---

			introducción directa de especies no vaginales por parte de su pareja sexual, permitiendo un crecimiento temporal de bacterias anaeróbicas. En este estudio, se ha definido eubiosis como un CST-I y CST-V y disbiosis como un CST-III y CST-IV. En esta cohorte no se observó CST-II. De las 49 mujeres: 20 eran eubióticas constantes, 6 tenían disbiosis relacionada con la menstruación, 11 eran inestables y 12 eran disbióticas constantes.		
Alonzo Martínez MC⁶ 2021 Murcia, España	Estudio observacional, longitudinal, descriptivo, con enfoque prospectivo	76 mujeres sanas en edad reproductiva (30-49 años), no embarazadas y sin comorbilidades notables, de las que se obtuvieron muestras vaginales al inicio y al final del estudio (4 semanas).	Se recolectó una muestra basal en la que se determinaron distintas comunidades bacterianas en función de la fase del ciclo menstrual en la que se encontraban: Finalmente, en la que se recolectó la MUESTRA BASAL. - En la <u>fase folicular</u>, el CST más prevalente fue el de tipo III (57,14% de las muestras), seguido del tipo IV (38,89%). - En la <u>fase periovulatoria</u> se observaron mayoritariamente comunidades tipo III y IV (14,29% y 11,11%, respectivamente). - En la <u>fase lútea</u>, los CST IV (44,44%) y I (36%) fueron los más frecuentemente encontrados. Existen investigaciones que respaldan la idea de que los picos de estrógenos durante el ciclo menstrual (en las fases periovulatoria y lútea) regulan la cantidad de glucógeno en el epitelio vaginal fomentando el predominio de <i>Lactobacillus</i>. Al repetir el proceso de muestreo CUATRO SEMANAS MÁS TARDE, el 75% de los pacientes mantuvieron su comunidad bacteriana inicial, y su microbioma demostró ser resistente a cambios, incluso entre ciclos menstruales consecutivos.	19	Q2²⁰ <i>Microorganisms</i>

			Con este estudio se apoya la hipótesis de resiliencia comunitaria, dada la tendencia a permanecer estable que se vio reflejada en las muestras recogidas. Aunque la menstruación puede alterar la microbiota, estos cambios no fueron lo suficientemente significativos como para modificar la comunidad bacteriana en la mayoría de las pacientes de este estudio.		
Morsli M ²⁴ 2023 Nimes, Francia	Revisión sistemática	Mujeres en edad reproductiva (16-45 años) de distintos países y etnias, en las que se analizaron los hisopos vaginales.	<u>Comportamiento sexual:</u> En un estudio que evaluó el microbioma vaginal en mujeres vírgenes antes y después del inicio de la actividad sexual, se obtuvo que aquellas que no habían tenido relaciones al final del seguimiento mantuvieron una composición estable, colonizada principalmente por <i>Lactobacillus ssp.</i> Sin embargo, en mujeres sexualmente activas destacó un predominio de <i>G. vaginalis</i> (CST IV) aumentando el riesgo de VB. Otros estudios indicaron que las mujeres que mantuvieron relaciones sexuales sin protección tenían más probabilidades de ser colonizadas por un CST III, con <i>G.vaginalis</i> presente como minoría. Esto sugiere que un predominio de <i>L.iners</i> puede representar un factor de riesgo para el desarrollo de ITS. La prostitución es un factor de riesgo de salud vaginal. Las trabajadoras sexuales carecen de <i>lactobacillus ssp.</i> presentando CST IV, lo que conlleva un riesgo mucho mayor de contraer ITS. Además, cabe destacar que los estudios sobre esta población se han realizado principalmente en países en desarrollo, lo que supone un importante problema de salud pública y plantea a la instauración de programas de prevención para limitar la propagación de ITS y proteger a estas mujeres.	9	Q2 ²⁰ European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

			<u>Higiene personal:</u> Estudios reportaron que la composición del microbioma vaginal y su pH no se ven afectados por las duchas vaginales, mientras que la menstruación duplica la presencia de anaerobios frecuentemente asociados a la VB (OR = 1,7 IC95% [1,0-2,8]). Las duchas vaginales durante la menstruación aumentaron significativamente el riesgo de disbiosis (OR = 2,6 IC95% [1,0-6,5]), en comparación con las pacientes sin menstruación ($p = 0,099$). Estudios avalaron que factores extrínsecos como el uso de antibióticos, lubricantes, dieta, abandono del tabaquismo o uso de preservativos influían más en el microbioma vaginal que las duchas vaginales por si solas. <u>Anticoncepción hormonal:</u> - Píldoras Anticonceptivas Orales (PAO) combinadas: liberan progesteron y estrógenos. Están asociadas al predominio de <i>L.crispatus</i>, productores de H_2O_2, y a un menor riesgo de VB. - Acetato de Medroxiprogesterona de Depósito (AMPD): inyectable que libera progestina asociado con una mayor presencia de <i>Atopobium vaginae</i> y <i>Prevotella</i>, una menor abundancia de <i>Lactobacillus</i> y una menor producción de H_2O_2 en comparación con las OCP. - Dispositivo Intrauterino con Liberación de Levonorgestrel (DIU de LNG): por sí solo mostró CST menos poblados por <i>Lactobacillus</i> con un aumento de la VB. Sin embargo, combinado con los PAO favoreció la presencia de <i>Lactobacillus</i> productores de H_2O_2.		
--	--	--	---	--	--

			Los anticonceptivos no hormonales como el DIU de cobre se asoció a una mayor tendencia a la disbiosis vaginal, inflamación genital y microbioma perteneciente a CST I que el DIU de LNG (anticonceptivo hormonal). <u>Estrés</u>: estimula la producción de la hormona corticotrópica (ACTH) aumentando la secreción de cortisol, sustancia responsable de la inhibición del sistema inmunitario y por lo tanto relacionada con la colonización de bacterias patógenas. <u>Tabaco y alcohol</u>: Estudios indican que el tabaquismo influye en la diversidad microbiana, aumentando 25 veces el riesgo de presentar una CST tipo IV, con una menor abundancia de <i>Lactobacillus</i>. Se cree que el alcohol puede tener un efecto similar al tabaco. Sin embargo, faltan estudios que corroboren esta hipótesis.		
ACTH: Hormona Corticotrópica, AMDP: Acetato de Medroxiprogesterona de Depósito, DCV: Dinámicas de la Comunidad Vaginal, DIU de LNG: Dispositivo Intrauterino con Liberación de Levonorgestrel, H₂O₂: Peróxido de Hidrógeno, OR: Odds Ratio, PAO: Píldoras Anticonceptivas Orales.					

4.2.2 Infecciones de Transmisión Sexual:

En la tabla 3, se han mostrado los resultados relacionados con ITS y el microbioma vaginal de los artículos seleccionados.

Tabla 3. Tabla de extracción de datos.

Autor / Año / Lugar	Tipo de estudio	Población	Principales resultados	CASPE/ STROBE	Indicador de Citas de Revistas
Di Pietro M ²⁵ 2022 Roma, Italia	Revisión sistemática y metaanálisis	Mujeres en edad reproductiva positivas a infecciones por <i>C.trachomatis</i> con controles sanos de la misma edad.	MICROBIOTA ALTERADA: La mayoría de los estudios evidencian una disminución de <i>L.crispatus</i> en mujeres infectadas por <i>C.trachomatis</i>. Estas presentan un microbioma caracterizado por la dominancia de <i>L.iners</i> o una diversidad de bacterias anaerobias, como <i>G.vaginalis</i>, <i>Atopobium vaginae</i>, <i>Megasphaera spp.</i>, <i>Prevotella spp.</i>, y <i>Parvimonas spp.</i>, características del CST-IV y asociadas a VB. DIVERSIDAD MICROBIOLÓGICA: Los índices de diversidad microbiana utilizados fueron Chao1 ($p=0,638$, $I^2=51,1\%$), Unidades Taxonómicas Operacionales (UTO) ($p=0,582$, $I^2=86,4\%$), índices de diversidad de Shannon ($p=0,158$, $I^2=77,1\%$) y de Simpson ($p=0,719$, $I^2=70,4\%$), diversidad Filogenética ($p=0,412$) e índice de uniformidad de Pielou ($p=0,250$, $I^2=80,9\%$). La heterogeneidad (I^2) entre los estudios fue moderada-alta, por lo que los resultados de dichos estudios no fueron consistentes entre sí.	9	Q2 ²⁰ <i>International Journal of Molecular Sciences</i>

			A pesar de que estudios muestren un aumento de la diversidad microbiana del 11% en OTU y del 21% en Shannon, estos datos no son estadísticamente significativos y por lo tanto, no se encontraron diferencias relevantes en la diversidad microbiana de las mujeres infectadas por <i>C.trachomatis</i> y las sanas.		
Borgogna JC ²⁶ 2020 EEUU	Estudio observacional, analítico de cohortes transversal	77 mujeres no infectadas, 54 con <i>C.trachomatis</i> (CT+), 14 mujeres coinfectadas por CT+ y <i>Mycoplasma genitalium</i> (CT+/MG+).	Las mujeres infectadas presentaron una mayor prevalencia de <u>CST IV</u> con bajo contenido de <i>Lactobacillus</i> en comparación con las no infectadas (64,8% en CT+ y 78,6% en CT+/MG+ frente al 26,0% en no infectadas). La diferencia fue estadísticamente significativa entre infectadas y no infectadas ($p < 0,01$) Una alta proporción de mujeres infectadas, tanto en el grupo CT+ (83%) como en el CT+/MG+ (85%), presentaron síntomas o fueron diagnosticadas con enfermedad inflamatoria pélvica.	20	Q1 ²⁰ <i>Scientific Reports</i>
Carter KA ²⁷ 2023 Washington , EEUU	Revisión sistemática y metaanálisis	Mujeres en edad reproductiva	Los individuos con un microbioma dominado por <i>L.iners</i> tenían 3,4 veces más probabilidades de contraer <i>C.trachomatis</i> que los individuos con microbiotas dominadas por <i>L.crispatus</i> (OR 3,38; IC 95% 2,12–5,40). Sin embargo, la calidad de la evidencia es baja, debido a la presencia de sesgos significativos, lo que limita la fuerza de las conclusiones y su aplicabilidad general. Los individuos con microbiomas dominados por <i>L.iners</i> tienen el doble de prevalencia de VB en comparación con los individuos cuya microbiota está dominada por <i>L.crispatus</i> (riesgo relativo (RR) 2,10; IC95% 0,90-4,88). Sin embargo, el intervalo de confianza incluye el valor de 1, lo que sugiere que la diferencia no es completamente significativa.	10	Q3 ²⁰ <i>Sexually Transmitted Diseases</i>

Wang G ²⁸ 2023 Sudáfrica	Estudio observacional de casos y controles	688 mujeres: 61 mujeres adquirieron VIH durante el ensayo (casos) y 627 mujeres permanecieron VIH negativas (controles).	Se identificaron cuatro tipos de microbioma en función de los taxones predominantes, incluidos <i>L.crispatus</i> (12,2%), <i>L.iners</i> (43,6%), <i>G.vaginalis</i> (26,6%) o polimicrobiano (CST-PM) (15,1%). Las mujeres de 18-20 años tenían 3,14 veces más probabilidades de presentar un CST-PM y no dominante de <i>Lactobacillus</i> que las mujeres comprendidas entre los 25 y 41 años (OR 3,14; IC 95% 1,12–7,87) (p=0,017). Para las mujeres de 20-24 años, el OR fue 2,81 (IC 95% 1,07-7,09) (p=0,038), lo que indica que tenían 2,81 veces más probabilidades de tener un CST-PM. Estos valores indican que las mujeres jóvenes tienen una mayor prevalencia de microbiomas más diversos, y por lo tanto menos estabilidad y mayor riesgo de infección. La tasa de incidencia del VIH fue 7,19 veces más alta en las mujeres con microbioma polimicrobiano en comparación con las mujeres con microbioma dominado por <i>L.crispatus</i>. El cociente de riesgos instantáneos (CRI) de 7,19 (IC 95% 2,11–24,5) (p=0,00162) sugiere una fuerte asociación entre un microbioma menos estable (CST-PM) y un mayor riesgo de VIH. Al desglosarlo por edades, en las mujeres de 20 a 24 años, la tasa de incidencia del VIH fue 4,90 veces mayor para las que tenían un CST-PM en comparación con aquellas con dominancia de <i>L.crispatus</i> (CRI, 4,90 [IC 95% 1,10–21,9], p=0,0375).	21	Q1 ²⁰ <i>Clinical Infectious Diseases</i>
CRI: Cociente de Riesgos Instantáneos, CST-PM: Microbioma Polimicrobiano, CT+: Infección por <i>C.trachomatis</i>, I²: Heterogeneidad, MG+: Infección por <i>Mycoplasma genitalium</i>, RR: Riesgo Relativo, UTO: Unidades Taxonómicas Operacionales, VB: Vaginosis Bacteriana, VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana					

4.2.3 Virus del Papiloma Humano y Cáncer de Cérvix:

En la tabla 4, se muestra la información extraída a cerca de la evolución del microbioma vaginal, la persistencia del VPH y la progresión de lesiones de CC.

Tabla 4. Tabla de extracción de datos:

Autor / Año / Lugar	Tipo de estudio	Población	Principales resultados	CASPE/ STROBE	Indicador de Citas de Revistas
Xiaoxiao Li ²⁹ 2024 Shanghái, China	Metanálisis	507 muestras de raspado de epitelio cervical, diferenciadas en: - Controles Normales (CN) - Infección por VPH - Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) - Cáncer de Cuello Uterino (CC)	Investigaciones han indicado que <i>L.crispatus</i> es más prevalente entre las mujeres no infectadas por VPH o con lesiones cancerosas, pero <i>L.iners</i> y especies no <i>Lactobacillus</i> se observan con mayor frecuencia en mujeres con <u>infección por VPH o lesiones cancerosas</u> . Se observa una diversidad significativamente menor en el grupo CN en comparación con los grupos NIC y CC ($p<0,0001$). <i>Lactobacillus</i> fue significativamente MENOR en los grupos <u>NIC y CC</u> en comparación con los grupos CN y VPH ($p<0,001$). Mientras que <i>Streptococcus</i> y <i>Fusobacterium</i> fueron significativamente MAYORES en los grupos <u>NIC y CC</u> en comparación con los grupos NC y VPH ($p<0,05$). Datos destacables del VPH:	10	Q1 ²⁰ <i>Scientific Reports</i>

			Estudios consideran que <i>Prevotella</i> desempeña un papel fundamental en la <u>infección y persistencia del VPH</u>, modulada las respuestas inflamatorias del huésped en el tracto genital femenino y <u>aumenta el número de citocinas</u> en el líquido cervicovaginal. Sin embargo, varios estudios reconocen que el VPH no suficiente por sí solo de causar la transformación maligna a CC. Géneros bacterianos más abundantes en NIC: - <i>G.vaginalis</i>, <i>Sneathia</i>, <i>Pseudomonas</i> y <i>Fannyhessea vaginae</i> se enriquecieron en comparación con CN y pueden suponer un mayor riesgo de adquirir NIC. - Un estudio de cohorte longitudinal reveló una <u>asociación positiva entre la progresión de <i>G.vaginalis</i> y NIC causada por una DIVERSIDAD MICROBIANA ELEVADA.</u> Géneros bacterianos asociados al CC: - En comparación con CN se observa un agotamiento de <i>Lactobacillus</i> (IC 95%) - <i>Streptococcus</i>: involucra la <u>activación de citocinas inflamatorias</u> y puede afectar a las células epiteliales vaginales y cervicales. - <i>Fusobacterium nucleatum</i> potencia la <u>tumorigénesis</u>, biomarcador diagnóstico para el CC. - <i>Pseudomonas</i>: patógeno oportunista en la inflamación vaginal que puede <u>alterar la defensa de la mucosa</u> contra patógenos.		
--	--	--	--	--	--

			No hubo diferencias significativas entre <u>NIC y CC</u> ($p>0,05$).		
Usyk M ³⁰ 2020 Costa Rica, América Central	Estudio observacional, longitudinal, con enfoque prospectivo	273 mujeres (18- 25 años) con VPH-AR en la primera vista (V1).	<u>Diversidad bacteriana:</u> En V1, índice de Shannon no mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,52$). Sin embargo, en V2 hubo una tendencia significativa de aumento de la diversidad ($p=0,024$), lo que podría sugerir un mayor riesgo de progresión de la infección. <u>Taxones bacterianos identificados en V1:</u> - <i>L.iners</i> se asoció con mujeres en las que la infección por VPH-AR remitió en la V2 ($LDA>4.0$). <i>Lactobacillus</i> supone una reducción del 59% del riesgo de progresión a CIN2+ (OR 0,41; IC95% 0,22-0,79). - <i>G.vaginalis</i> mostró una correlación positiva con la infección por VPH-AR ($LDA>4.0$) en V1. Sin embargo, después de ajustar por la diversidad de Shannon en V2, <i>G.vaginalis</i> en V1 ya no fue significativa como factor de riesgo directo para la progresión ($p=0,23$). Esto indica que parece que la diversidad microbiana en V2 es el factor clave en la progresión a NIC2+, no <i>G.vaginalis</i> en V1. <u>En la V2 destaca el taxón <i>Prevotella amnii</i></u>, correlacionado significativamente con la progresión de la infección ($LDA<4$).	20	Q1 ²⁰ <i>PLOS</i> <i>Pathogens</i>

Mancilla V ³¹ 2024 Arizona, EEUU	Metaanálisis y revisión sistemática	Mujeres de origen latino premenopáusicas sanas y diagnosticadas con VPH y CC	Estudios indicaron que en mujeres con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (NIC3+), existía mayor diversidad microbiana en comparación con aquellas con NIC1+ o lesiones cervicales más leves. Algunos estudios, indicaban que las mujeres latinas con CC tenían una menor abundancia de <i>Lactobacillus</i> spp., sin embargo, independientemente del estado o las lesiones del VPH, presentaban una mayor abundancia de <i>L.iners</i> en comparación con las mujeres no latinas. <u>Bacterias más presentes en VPH, VPH-AR o citología cervical anormal:</u> - <i>C.trachomatis</i>: entre 3% y 60% de las mujeres infectadas o con citología anormal presentaban esta bacteria. - <i>Prevotella amnii</i> y <i>Prevotella</i> spp - <i>G.vaginalis</i>: se observó un enriquecimiento en citologías anormales, displasia cervical y NIC. Frecuentemente en mujeres con VPH. Un estudio reveló que la coinfección de VPH y <i>G.vaginalis</i> aumentó el riesgo de CC. <u>Bacterias asociadas con CC:</u> - <i>Sneathia</i> spp.: presente en todas las etapas del desarrollo del CC, desde lesiones leves hasta cáncer avanzado. Un estudio la consideró como un marcador microbiológico de infección por VPH-AR, situación en la que se detectó tres veces más frecuentemente. - <i>Fusobacterium</i> spp.: la evidencia demuestra que su abundancia está fuertemente asociada con NIC3+.	9	Q1 ²⁰ <i>Journal of Epidemiology and Global Health</i>
--	---	---	--	---	--

Carter KA ³² 2021 Nairobi, Kenia	Estudio observacional, longitudinal de cohorte prospectivo	84 mujeres sexualmente activas (VIH-) de 18 a 45 años infectadas por VPH en el momento de la selección. Duración: 1 año.	<i>Prevotella timonensis</i> se asoció con un aumento del 45% en las probabilidades de detección <u>incidente de VPH-AR</u> (OR 1,45; IC 95% 1,01–2,07). <i>G.vaginalis</i> se asoció con un 11% de aumento en las probabilidades de detección <u>persistente de VPH-AR</u> (OR 1,11; IC 95% 1,02–1,20). Una mayor concentración de <i>L.crispatus</i> se asoció con una reducción del 50% en las probabilidades de detección <u>persistente de VPH-AR</u> (OR 0,50; IC 95% 0,29–0,85).	20	Q3 ²⁰ <i>Sexually Transmitted Diseases</i>
CC: Cáncer de Cuello Uterino, CN: Controles Normales, LDA: Lineal Discriminante Análisis, NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical, NIC1+: Neoplasia Intraepitelial Cervical de bajo grado, NIC2+ y NIC3+: Neoplasia Intraepitelial Cervical de alto grado, VPH-AR: Virus de Papiloma Humano de Alto Riesgo, V1: Primera Vista, V2: Segunda Vista					

5. DISCUSIÓN

CST y factores influyentes en el microbioma vaginal:

En relación con los tipos de CST y factores que influyen en el microbioma, todos los estudios seleccionados coinciden en que el CST I, dominado por *L. crispatus*, es el que mayor efecto protector sobre el microbioma presenta^{1,4,6,24}. A diferencia del resto de CST, produce también ácido D-láctico, cuya función además de disminuir el pH del ecosistema inhibiendo la entrada de microorganismos patógenos, modula del sistema inmunológico¹. En el estudio de Hugerth LW⁴, el CST I se ha definido como un microbioma vaginal con tendencia eubiótica y constante durante el ciclo menstrual y las relaciones sexuales, principales impulsores de cambios temporales.

Por lo contrario, el CST-IV se caracteriza por una escasa abundancia de *Lactobacillus*, lo que conlleva un mayor riesgo de contraer VB e ITS²⁴.

El CST III se caracteriza por una mayor tendencia a la transición a CST IV. Su composición predominante de *L. iners* proporciona un ambiente ácido, pero no es capaz de producir ácido D-láctico ni H₂O₂ como otros tipos de CST¹.

Los factores externos más influyentes en el microbioma vaginal y la estabilidad de su composición bacteriana son las relaciones sexuales sin protección, la higiene y dieta, la anticoncepción hormonal, los estados de estrés, el tabaco y el alcohol^{1,24}. Por otro lado, el factor interno capaz de alterar el microbioma más estudiado y destacado es la menstruación, sin embargo muchos estudios avalan lo contrario^{1,4,6}. Alonzo Martínez MC⁶ realizó un estudio con mujeres fértiles sin comorbilidades. Recolectó una muestra basal, clasificó los CST en función de la fase del ciclo menstrual en la que se encontraban y tras repetir el proceso de muestreo cuatro semanas más tarde, observó un microbioma resistente a cambios incluso entre ciclos menstruales consecutivos, dado que el 75% de los pacientes mantuvieron su comunidad bacteriana inicial. Además, existen hipótesis de que los picos de estrógenos durante el ciclo menstrual regulan la cantidad de glucógeno en el epitelio vaginal fomentando el predominio de *Lactobacillus*, bacteria que se encarga de su degradación.

ITS y microbioma vaginal:

Según Di Pietro M, mujeres con una comunidad microbiana dominada por *L. iners* o una diversidad de bacterias anaerobias (CST IV), experimentan una alteración de su microbioma presentando una mayor tendencia a ser infectadas por *C. trachomatis*^{25,26}. Carter KA también concluyó que los CST III - *L. iners* tenían 3,4 veces más probabilidades de contraer *C. trachomatis* que los individuos con microbiotas dominadas por *L. crispatus*²⁷.

Por otro lado, en relación con la infección por VPH, Wang G demostró que la tasa de incidencia del VIH fue 7,19 veces más alta en las mujeres con microbioma polimicrobiano que en mujeres con un microbioma dominado por *L. crispatus*²⁸.

VPH, CC y microbioma vaginal:

Al igual que con la *C. trachomiasis*, *L. crispatus* es más prevalente entre las mujeres no infectadas por VPH, pero *L. iners* y especies no *Lactobacillus* se observan con mayor frecuencia en mujeres con infección por VPH o lesiones cancerosas^{29,31,32}.

Fusobacterium nucleatum potencia la tumorigénesis, siendo un biomarcador diagnóstico para el CC, fuertemente asociado con NIC3+^{29,31}.

G. vaginalis mostró una correlación positiva con la infección por VPH-AR³⁰⁻³². Al igual que *Prevotella amnii*, que desempeña un papel fundamental en la infección y persistencia del VPH²⁹⁻³².

Además, *Sneathia*, *Pseudomonas* y *Fannyhessea vaginae* se asociaron con un mayor riesgo de adquirir NIC²⁹.

5.1 Limitaciones:

Una de las principales limitaciones encontradas han sido los tamaños muestrales utilizados, los cuales eran bastante reducidos. Esta escasez es debida al alto coste de las pruebas diagnósticas de los CST microbianos, el cual puede oscilar

desde los 100 hasta los 400 euros aproximadamente, en función del tipo análisis que se realice³³.

Otra limitación sería la heterogeneidad de los estudios seleccionados en relación a las distintas técnicas de recolección y métodos de análisis de muestras utilizados, lo que dificulta la comparación directa de resultados.

El alto coste que conlleva este tipo de estudios reduce el tamaño muestral, dificultando la extrapolación de los resultados a la población general.

5.2 Fortalezas:

Existen estudios relacionados con el microbioma vaginal que proporcionan gran cantidad de información acerca de este campo, a través de la comparación y contraste de numerosos estudios, aunque los análisis vaginales utilizados no sean los idóneas.

Además, el nivel de impacto investigador en relación a los tipos de artículos seleccionados para esta revisión sistemática es bastante relevante, ya que todos están indexados en JCR y ocho de ellos presentan un Q1.

5.3 Implicaciones para la práctica clínica:

El conocimiento actualizado sobre el microbioma vaginal ofrece nuevas oportunidades para que las enfermeras y matronas que desempeñan un papel activo en la prevención, educación y detección precoz de alteraciones ginecológicas y reproductivas.

Desde un enfoque preventivo, se destaca la importancia de la educación para la salud dirigida a mujeres en edad reproductiva. Las competencias de las enfermeras y matronas incluyen el aporte de información sobre los beneficios del uso de anticoncepción hormonal combinada, el empleo de métodos de barrera durante las relaciones sexuales, y la adopción de hábitos saludables, como una correcta higiene e hidratación vulvovaginal, una alimentación equilibrada, la abstención de tabaco y alcohol, así como el manejo adecuado del estrés.

En el ámbito asistencial, las matronas son responsables de la toma de muestras para el cribado del cáncer de cuello uterino en mujeres entre 25 y 65 años³⁴, y las enfermeras de atención primaria desempeñaron funciones clave en la captación y administración de la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH), de acuerdo con los programas establecidos por el Ministerio de Sanidad³⁵⁻³⁷.

Estas intervenciones refuerzan el papel de las enfermeras y matronas no solo como proveedoras de cuidados clínicos, sino también como agentes esenciales en la prevención de patologías relacionadas con el microbioma vaginal, mejorando así la salud sexual y reproductiva de la población femenina.

5.4 Futuras líneas de investigación:

La relación entre VPH, el CC y el microbioma vaginal está en un proceso inicial, al igual que la relación entre el microbioma y la fertilidad de la mujer, los factores que influyen en su composición y su composición bacteriana en sí. A pesar de que los CST simplifican de manera muy útil su composición y ayudan a distinguir un tipo de microbiomas vaginales de otros, sigue existiendo un amplio margen de estudio, microbiológicamente más preciso, de dichas comunidades bacterianas.

Es necesaria una investigación más exhaustiva y diaria de las transiciones del microbioma vaginal, para conocer la relación de dichas alteraciones con el estilo de vida y hábitos de la mujer. Para ello, es imprescindible una mayor inversión en estudios con tamaños muestrales más abundantes para poder obtener resultados más significativos y sacar conclusiones más contundentes a cerca de la composición microbiana vaginal.

6. CONCLUSIONES:

- 1º. La composición bacteriana del microbioma vaginal está altamente relacionada con la adquisición de patologías vulvovaginales. Los artículos seleccionados concluyen que un microbioma disbiótico, con predominancia de *L. iners* o comunidades bacterianas no predominantes en *Lactobacillus*, tiene un mayor riesgo de infección de transmisión sexual por *C. trachomatis*, adquisición y mayor persistencia del VPH-AR, así como de CC.
- 2º. En función de la composición bacteriana predominante se distinguen cinco CST. Los CST I están dominados por *L. crispatus*, comunidad con mayor efecto protector sobre el microbioma vaginal según los estudios. Los CST II por *L. gasseri*, los CST III por *L. iners* y los CST V por *L. jensenii*. Sin embargo, el CST IV se caracteriza por una variedad más amplia de microorganismos y una carencia de *Lactobacillus spp.*
- 3º. La composición bacteriana o CST puede verse influida por factores externos como relaciones sexuales sin protección, falta de higiene vaginal y dieta no saludable, anticoncepción hormonal, estrés, tabaco y alcohol. Dado que estos factores son modificables y están vinculados a hábitos de vida saludables, es responsabilidad los enfermeros y enfermeras proporcionar la información necesaria a las mujeres para prevenir posibles complicaciones futuras derivadas de un microbioma vaginal no saludable.
- 4º. Existe una relación clara entre los CST III y IV y la infección por *C. trachomatis*. Estos tipos de microbioma presentan mayor tendencia a contraer ITS que los predominantes en *L. crispatus*.
- 5º. La composición del microbioma vaginal influye significativamente en la infección por VPH y el desarrollo de CC, siendo los *L. crispatus* menos frecuentes en mujeres infectadas que bacterias como *L. iners*, *Fusobacterium nucleatum*, *G. vaginalis*, *Prevotella amnii*, *Sneathia*, *Pseudomonas* y *Fannyhessea vaginae*, las cuales se asocian con un mayor riesgo de infección persistente por VPH y lesiones cervicales de alto grado.

7. BIBLIOGRAFÍA:

1. France M, Alizadeh M, Brown S, Ma B, Ravel J. Towards a deeper understanding of the vaginal microbiota. *Nature Microbiology* [Internet]. 2022;7(3):367–78. DOI:10.1038/s41564-022-01083-2
2. Vazquez F, Fernández-Blázquez A, García B. Vaginosis. Vaginal microbiota. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* [Internet]. 2019;37(9):592–601. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.11.009
3. Uzcátegui U O. Microbioma humano. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela* [Internet]. 2016; 76(1):1–3. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322016000100001
4. Hugerth LW, Krog MC, Vomstein K, Du J, Bashir Z, Kaldhusdal V, et al. Defining Vaginal Community Dynamics: daily microbiome transitions, the role of menstruation, bacteriophages, and bacterial genes. *Microbiome* [Internet]. 2024;12(1). DOI: 10.1186/s40168-024-01870-5.
5. Martín R, Soberón N, Vázquez F, Suárez JE. La microbiota vaginal: composición, papel protector, patología asociada y perspectivas terapéuticas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* [Internet]. 2008;26(3):160–7. DOI: 10.1157/13116753
6. Alonzo Martínez MC, Cazorla E, Cánovas E, Martínez-Blanch JF, Chenoll E, Climent E, et al. Study of the vaginal Microbiota in healthy women of reproductive age. *Microorganisms* [Internet]. 2021;9(5):1069. DOI: 10.3390/microorganisms9051069
7. McKinnon LR, Achilles SL, Bradshaw CS, Burgener A, Crucitti T, Fredricks DN, et al. The evolving facets of bacterial vaginosis: Implications for HIV transmission. *AIDS Research And Human Retroviruse* [Internet]. 2019;35(3):219–28. DOI: 10.1089/aid.2018.0304
8. Yoshikata R, Yamaguchi M, Mase Y, Tatsuyuki A, Myint KZY, Ohta H. Evaluación de la eficacia de los productos de higiene femenina que contienen lactobacilos en el microbioma vaginal y los síntomas genitourinarios en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas: un ensayo controlado aleatorio piloto. *PLoS One* [Internet]. 2022; 17(12):e0270242. DOI: 10.1371/journal.pone.0270242

9. Hong X, Qin P, Gao L, Huang L, Shi Y, Peng D, et al. Change of the vaginal microbiome with oral contraceptive therapy in women with polycystic ovary syndrome: a 6-month longitudinal cohort study. *BMC Medicine* [Internet]. 2023;21(1). DOI: 10.1186/s12916-023-03196-9
10. Zheng N, Guo R, Wang J, Zhou W, Ling Z. Contribution of *Lactobacillus* iners to Vaginal Health and Diseases: A Systematic Review. *Frontiers in Cellular Infection Microbiology*. 2021; 11:792787. DOI: 10.3389/fcimb.2021.792787
11. Wang K-D, Xu D-J, Wang B-Y, Yan D-H, Lv Z, Su J-R. Inhibitory effect of vaginal *Lactobacillus* supernatants on cervical cancer cells. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* [Internet]. 2018;10(2):236–42. DOI: 10.1007/s12602-017-9339-x
12. Vitale SG, Ferrari F, Ciebiera M, Zgliczyńska M, Rapisarda AMC, Vecchio GM, et al. The role of genital tract microbiome in fertility: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2021;23(1):180. DOI: 10.3390/ijms23010180
13. Tamarelle J, Thiébaud ACM, de Barbeyrac B, Bébéar C, Ravel J, Delarocque-Astagneau E. The vaginal microbiota and its association with human papillomavirus, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and *Mycoplasma genitalium* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2019;25(1):35–47. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.04.019
14. Gudnadottir U, Debelius JW, Du J, Hugerth LW, Danielsson H, Schuppe-Koistinen I, et al. The vaginal microbiome and the risk of preterm birth: a systematic review and network meta-analysis. *Scientific Reports* [Internet]. 2022;12(1):7926. DOI: 10.1038/s41598-022-12007-9.
15. *Vaginosis bacteriana* [Internet]. Who.int. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/bacterial-vaginosis>
16. Afifirad R, Darb Emamie A, Golmoradi Zadeh R, Asadollahi P, Ghanavati R, Darbandi A. Effects of pro/prebiotics alone over pro/prebiotics combined with conventional antibiotic therapy to treat bacterial vaginosis: A systematic review. *International Journal of Clinical Practice* [Internet]. 2022;1–16. DOI: 10.1155/2022/4774783.

17. Qing X, Xie M, Liu P, Feng O, Leng H, Guo H, et al. Correlation between dysbiosis of vaginal microecology and endometriosis: A systematic review and meta-analysis. PLoS One [Internet]. 2024;19(7):e0306780. DOI: 10.1371/journal.pone.0306780.
18. Armstrong E, Hemmerling A, Miller S, Burke KE, Newmann SJ, Morris SR, et al. Metronidazole treatment rapidly reduces genital inflammation through effects on bacterial vaginosis-associated bacteria rather than lactobacilli. The Journal of Clinical Investigation [Internet]. 2022;132(6). DOI: 10.1172/JCI152930.
19. Papilomavirus humano y cáncer [Internet]. Who.int. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer>.
20. Journal Citation Reports [Internet]. Clarivate.com [citado el 3 de enero de 2025]. Recuperado a partir de: <https://jcr.clarivate.com/jcr/browse-journals>
21. Redcaspe. Programa de Habilidades de Lectura Crítica en Español [Internet]. [citado 2 de enero de 2025]. Disponible en: <https://redcaspe.org/>
22. STROBE - Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology [Internet]. STROBE. [citado el 1 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.strobe-statement.org/>
23. J. Page M. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Revista Española de Cardiología. 2021;74(9): 790-799.
24. Morsli M, Gimenez E, Magnan C, Salipante F, Huberlant S, Letouzey V, Lavigne JP. The association between lifestyle factors and the composition of the vaginal microbiota: a review. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases [Internet]. 2024;43(10):1869-1881. DOI: 10.1007/s10096-024-04915-7
25. Di Pietro M, Filardo S, Simonelli I, Pasqualetti P, Sessa R. Cervicovaginal Microbiota Composition in Chlamydia trachomatis Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2022;23(17):9554. DOI: 10.3390/ijms23179554
26. Borgogna JC, Shardell MD, Yeoman CJ, Ghanem KG, Kadriu H, Ulanov AV, et al. La asociación de la infección por Chlamydia trachomatis y

- Mycoplasma genitalium* con el metaboloma vaginal. *Scientific Reports* [Internet]. 2020;10(1):3420. DOI: 10.1038/s41598-020-60179-z
27. Carter KA, Fischer MD, Petrova MI, Balkus JE. Epidemiologic Evidence on the Role of *Lactobacillus iners* in Sexually Transmitted Infections and Bacterial Vaginosis: A Series of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Sexually Transmitted Diseases* [Internet]. 2023;50(4):224-235. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001744
28. Wang Y, Noël-Romas L, Perner M, Knodel S, Molatlhegi R, Hoger S, et al. Non-*Lactobacillus*-dominant and polymicrobial vaginal microbiomes are more common in younger South African women and predictive of increased risk of human immunodeficiency virus acquisition. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2023;76(8):1372–81. DOI: 10.1093/cid/CIAC938
29. Li X, Xiang F, Liu T, Chen Z, Zhang M, Li J, et al. Leveraging existing 16S rRNA gene surveys to decipher microbial signatures and dysbiosis in cervical carcinogenesis. *Scientific Reports* [Internet]. 2024;14(1). DOI: 10.1038/s41598-024-62531-z
30. Usyk M, Zolnik CP, Castle PE, Porras C, Herrero R, Gradissimo A, et al. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS Pathogens* [Internet]. 2020;16(3):e1008376. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008376
31. Mancilla V, Jimenez NR, Bishop NS, Flores M, Herbst-Kralovetz MM. The Vaginal Microbiota, Human Papillomavirus Infection, and Cervical Carcinogenesis: A Systematic Review in the Latina Population. *Journal of Epidemiology and Global Health* [Internet]. 2024;14: 480–497. DOI: 10.1007/s44197-024-00201-z
32. Carter KA, Srinivasan S, Fiedler TL, Anzala O, Kimani J, Mochache V, et al. Vaginal bacteria and risk of incident and persistent infection with high-risk subtypes of human Papillomavirus: A cohort study among Kenyan women. *Sexually Transmitted Diseases* [Internet]. 2021;48(7):499–507. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001343.
33. Estudios de Microbiota Vaginal [Internet]. Instituto de Microecología. 2025 [citado el 9 de abril de 2025]. Disponible en: <https://microecologia.es/estudios-de-microbiota-vaginal/>

34. Ministerio de Sanidad - Profesionales - Información General – Cribado Cáncer - Cáncer de Cérvix [Internet]. Gob.es. [citado el 6 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/cribadoCancer/cancerCervix/infoGeneral.htm>
35. Guía Técnica Para Profesionales Sanitarios. Vacuna Frente Al Virus Del Papiloma Humano (VPH) [Internet]. Saludcastillayleon.es. [citado el 6 de febrero de 2025]. Disponible en: https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/nuevo-calendario-vacunaciones-inmunizaciones-toda-vida-cast.ficheros/2938768-GUIA%20TECNICA%20VPH_24012025%20%28v2%29.pdf
36. Vacunación frente a VPH. Frecuentes preguntas [Internet]. Gob.es. [citado el 6 de febrero de 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/VPH_preguntasRespuestas.pdf
37. Infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) [Internet]. Gob.es. [citado el 6 de febrero de 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/hojaInformativaVPH_22Feb18.pdf

8. ANEXOS:

8.1 Anexo I. Escala CASPe (Revisiones sistemáticas)²¹.

	France M ¹	Morsli M ²⁴	Di Pietro M ²⁵	Carter KA ²⁷	Xiaoxiao Li ²⁹	Mancilla V ³¹
Tema claramente definido	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Tipo de artículo adecuado	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Incluidos estudios importantes y pertinentes	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Esfuerzo suficiente para valorar la calidad de los estudios incluidos	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Resultado combinado razonable a partir de la mezcla de los resultados de los estudios	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Resultado global de la revisión*	Tabla 2	Tabla 2	Tabla 3	Tabla 3	Tabla 4	Tabla 4
Precisión de los resultados *	-	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%	-
Aplicación de los resultados en el medio	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Consideración de todos los resultados importantes para la toma de decisión	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes	SI	NO	NO	SI	SI	SI
PUNTUACIÓN TOTAL	9	9	9	10	10	9

8.2 Anexo II. Escala STROBE (Estudios observacionales)²²

	Hugherth LW ⁴	Alonzo MC ⁶	Borgogna JC ²⁶	Wang Y ²⁸	Usyk M ³⁰	Carter KA ³³
Título y resumen	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Introducción						
- Fundamentos	✓	✓	✓	✓	✓	✓
- Objetivos	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Métodos						
- Diseño del estudio	x	✓	✓	✓	✓	✓
- Contexto	✓	✓	✓	✓	✓	✓
- Participantes	✓	✓	✓	✓	✓	✓
- Variables	✓	✓	✓	✓	✓	✓
- Medidas	✓	✓	✓	✓	✓	✓
- Sesgos	x	✓	✓	✓	x	x
- Tamaño muestral	✓	✓	✓	✓	✓	✓
- Variables cuantitativas	✓	✓	✓	✓	✓	✓
- Métodos estadísticos	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Resultados						
- Participantes	✓	✓	✓	✓	✓	✓
- Datos descriptivos	✓	✓	✓	✓	✓	✓
- Datos de resultados	✓	✓	✓	✓	✓	✓
- Resultados principales	✓	✓	✓	✓	✓	✓
- Otros análisis	✓	x	x	✓	✓	✓
Discusión						
- Resultados clave	✓	✓	✓	✓	✓	✓
- Limitaciones	✓	x	✓	✓	✓	✓
- Interpretación	✓	✓	✓	✓	✓	✓
- Generabilidad	✓	✓	✓	✓	✓	✓
TOTAL	19	19	20	21	20	20

8.3 Anexo III: Escala PRISMA²³.

Sección/tema	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
TÍTULO		
Título	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	PORTADA
RESUMEN		
Resumen estructurado	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020.	✓
INTRODUCCIÓN		1
Justificación	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	3
Objetivos	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	4
MÉTODOS		
Criterios de elegibilidad	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	5-6
Fuentes de información	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	5
Estrategia de búsqueda	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	5
Proceso de selección de los estudios	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	6
Proceso de extracción de los datos	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	6
Lista de los datos	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	—
	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación).	—

Sección/tema	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
	Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (<i>missing</i>) o incierta.	
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	—
Medidas del efecto	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	—
Métodos de síntesis	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5).	—
	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	—
	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	—
	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	—
	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	—
	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	—
Evaluación del sesgo en la publicación	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	—
Evaluación de la certeza de la evidencia	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	6
RESULTADOS		
Selección de los estudios	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo.	7

Sección/tema	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
	Cite los estudios que aparentemente cumplieran con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	
Características de los estudios	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	9 – 24
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	–
Resultados de los estudios individuales	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	9 – 24
Resultados de la síntesis	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	–
	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	9 – 24
	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	–
	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	–
Sesgos en la publicación	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	–
Certeza de la evidencia	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	Anexo I y II (32 - 33)
DISCUSIÓN		
Discusión	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	–
	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	–
	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	24 – 28
	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	–
OTRA INFORMACIÓN		

Sección/tema	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Registro protocolo	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	—
	y Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	—
	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	—
Financiación	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	—
Conflicto de intereses	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	—
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	—

